



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA

**LA NANOTECNOLOGÍA APLICADA  
AL TRATAMIENTO DE LA  
PATOLOGÍA OSTEOARTRÍTICA**

**Constanza Aretio Medina**

**Trabajo de Fin de Máster**

**Curso 2019/2020**





MARÍA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, Profesora del Departamento de FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado LA NANOTECNOLOGÍA APLICADA AL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA OSTEOARTRÍTICA ha sido realizado bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica durante el curso académico 2019/20, constituyendo la memoria que presenta la Lda. CONSTANZA ARETIO MEDINA como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Industria Farmacéutica y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 4 de julio de 2020



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Fdo.: MARÍA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ

Vº Bº



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Fdo.: MARÍA LUISA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ  
Directora del Departamento





**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Máster en Especialización Profesional en Farmacia. Especialidad  
Industria Farmacéutica.**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**“LA NANOTECNOLOGÍA APLICADA AL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA  
OSTEOARTRÍTICA”**

**ALUMNA: Constanza Aretio Medina**

**TUTORA: Profa. María Luisa González Rodríguez**

**TIPO DE PROYECTO: Bibliográfico**

**PRESENTACIÓN: Facultad de Farmacia**

**FECHA: julio de 2020**



# RESUMEN

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa que afecta principalmente al cartílago, viéndose también afectado el hueso y tejidos blandos de la articulación, los cuales se caracterizan por el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular.

La principal forma de tratamiento de la enfermedad es de tipo farmacológico, basándose en la combinación de fármacos con el fin de aliviar la sintomatología. Sin embargo, estos tratamientos presentan una serie de limitaciones. Por tanto, el objetivo del trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica acerca de nuevas formas de tratamiento en las osteoartritis basadas en nanotecnología.

Para ello, se ha llevado a cabo una búsqueda en diferentes fuentes para recopilar datos y deducciones relevantes, buscando a partir de diferentes palabras claves, libros, tesis doctorales, etc.

Tras la recogida de datos, primero se realiza una discusión sobre aspectos fisiopatológicos de la enfermedad, incluyéndose una descripción de los tratamientos convencionales utilizados, así como los inconvenientes que presentan, que repercuten en la calidad y eficacia del paciente. A continuación, se detallan distintos sistemas nanoparticulares y se explica cómo la nanotecnología podría mejorar algunas de las limitaciones de estas terapias. Se ha propuesto una clasificación de los nanosistemas utilizados en osteoartritis basándose en su composición y estructura, evaluándose su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad. El empleo de este tipo de sistemas permite aumentar la biodisponibilidad en el lugar de acción, consiguiendo una reducción de la dosis en comparación con otras vías. Además, se describe cómo algunos de ellos no solo sirven como sistemas transportadores de fármacos, sino que, además, su estructura podría actuar propiamente como tratamiento.

A pesar de que hoy en día esta enfermedad no tiene cura, la aplicación de este tipo de sistemas nanoparticulares podría contribuir a la mejora de las terapias existentes.

## **PALABRAS CLAVE:**

Osteoartritis, nanotecnología, nanopartículas, liposomas, micelas





## ABSTRACT

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that mainly affects cartilage, and bone and soft tissues of the joint characterized by cellular stress and degradation of the extracellular matrix are also affected.

The main form of treatment of the disease is pharmacological, based on the combination of drugs in order to alleviate the symptoms of the disease. However, these treatments have a number of limitations. Therefore, the objective of the work is to carry out a bibliographic review about new forms of treatment in osteoarthritis based on nanotechnology.

To do this, a search has been carried out in different sources to collect relevant data and deductions by searching from different keywords, books, doctoral theses, etc.

After data collection, a discussion is first carried out on the pathophysiological aspects of the disease, including a description of the conventional treatments used and their drawbacks for the quality and efficacy of the patient.

Next, different nanoparticulate systems are detailed and it is explained how nanotechnology could improve some of the limitations of these therapies. A classification of the nanosystems used in osteoarthritis based on their composition and structure has been proposed, evaluating their efficacy in the treatment of osteoarthritis. The use of this type of systems allows to increase the bioavailability in the action site, achieving a greater bioavailability and a reduction of the dose compared to other routes. Furthermore, it is described how some of them not only serve as drug transport systems, but also their structure can properly act as a treatment.

Despite the fact that today there is no cure for this disease, the application of this type of nanoparticle system can contribute to the improvement of therapy against the disease.

Keywords:

Osteoarthritis, nanotechnology, nanoparticles, liposomes, micelles



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1. OSTEOARTRITIS. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD.....	1
1.2. PROCESO DE REMODELACIÓN ÓSEA Y CONDRÓGENESIS.....	2
1.3. PATOGÉNESIS .....	5
1.4. ETAPAS Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD .....	7
1.5. TERAPIAS CONVENCIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS.....	9
1.5.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	9
1.5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	9
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>13</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>13</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>14</b>
4.1. NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS .....	15
4.1.1. NANOPARTÍCULAS DE SÍLICE MESOPOROSAS .....	16
4.1.2. NANOTUBOS DE TITANIO .....	18
4.1.3. NANOPARTÍCULAS DE ORO .....	20
4.1.4. NANODIAMANTES .....	22
4.1.5. NANOPARTÍCULAS DE FOSFATO DE CALCIO .....	23
4.1.6. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS .....	25
4.2. NANOPARTÍCULAS ORGÁNICAS.....	27
4.2.1. NANOPARTÍCULAS DE CHITOSANO .....	27
4.2.2. NANOPARTÍCULAS DE PLGA .....	30
4.2.3. NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS.....	32
4.2.3.1. Micelas poliméricas .....	33
4.2.3.2. Nanoemulsiones.....	35
4.2.3.3. Liposomas.....	36
4.2.3.4. Nanopartículas sólidas lipídicas .....	38
4.2.3.5. Lipoproteínas .....	40
4.2.4. HIDROGELES DE GELATINA.....	42
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>44</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

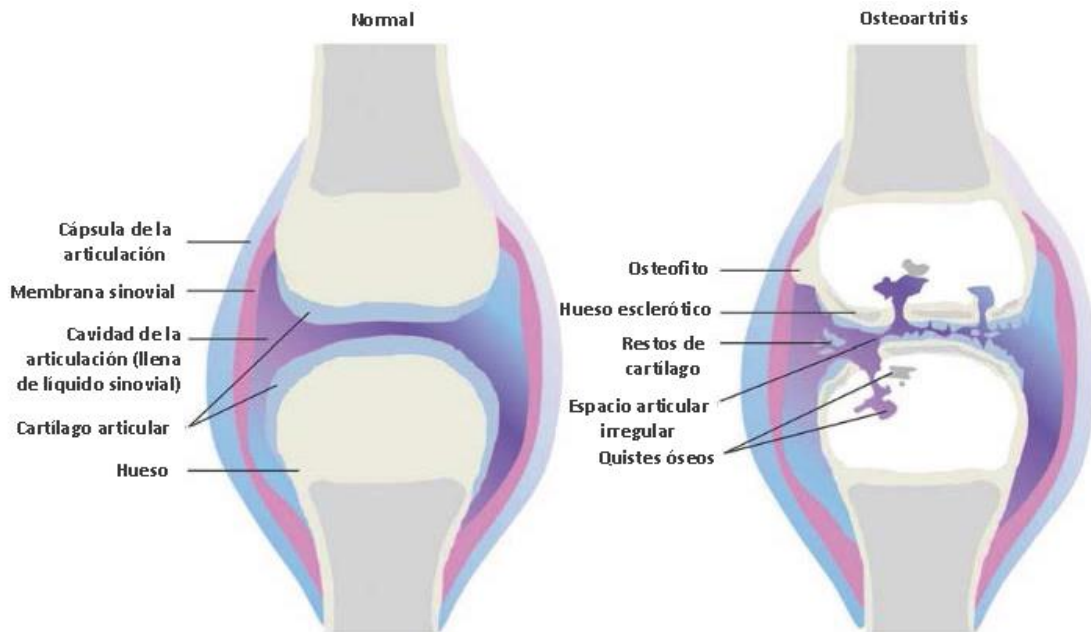
## 1.1. OSTEOARTRITIS: CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa que afecta principalmente al cartílago, viéndose también afectado el hueso y tejidos blandos de la articulación. La *Osteoarthritis Research Society International (OARSI)* la define como “trastorno que involucra articulaciones móviles caracterizadas por el estrés celular y la degradación de la matriz extracelular iniciada por una micro y macro lesión que activa las respuestas de reparación desadaptativas, incluidas las vías proinflamatorias de la inmunidad innata”. A nivel celular, se caracteriza por la alteración del estado homeostático sano hacia un estado catabólico (Portal-Núñez et al., 2016).

Actualmente, se trata de la enfermedad articular más común en el mundo, llegando a afectar a 300 millones de personas a nivel mundial. Se estima que un 9,6% de hombres y un 18% de mujeres con edades superiores a los 60 años presenta osteoartritis sintomática, aumentando su prevalencia con la edad. Además, es considerada como la primera causa de incapacidad permanente y la tercera de incapacidad laboral temporal (Glyn-Jones et al., 2015).

No se conoce con certeza la etiología de la enfermedad, aunque se sugiere que su causa puede ser multifactorial, asociada a diversos factores de riesgo como son factores genéticos, edad, sexo, peso corporal elevado y componentes bioquímicos y biomecánicos (Chen et al., 2017). Aunque es una enfermedad que afecta principalmente a ancianos, los traumatismos relacionados con el deporte a cualquier edad pueden provocar lo que se conoce como osteoartritis postraumática. Este tipo de osteoartritis, a diferencia de la idiopática (también conocida como osteoporosis primaria) tiene un tiempo de inicio conocido, lo que la hace mucho más manejable a la hora de tratar los eventos de las primeras etapas del proceso de enfermedad (Kraus y Hsueh, 2019).

La enfermedad se presenta inicialmente como un trastorno molecular provocado por un metabolismo anormal del tejido articular. Este proceso es seguido de trastornos anatómicos y/o fisiológicos caracterizados por degradación del cartílago, remodelación ósea, formación de osteofitos, inflamación de las articulaciones y pérdida de la función articular normal (Figura 1) (Loeser et al., 2016). El conjunto de todo ello afecta al conjunto de la articulación, causando dolor crónico, deformidad, rigidez, inestabilidad articular y pérdida de función (González-Rodríguez et al., 2017).



**Figura 1.** Representación esquemática de articulación sana y articulación osteoarthritica (Modificado de Kang y Im, 2014).

Aunque los cambios en el cartilago pueden estar precedidos por cambios en la membrana sinovial y el hueso, la degeneración del cartilago parece ser el punto final común de todos los fenotipos de osteoartritis. Las caderas, las rodillas, las manos y los pies son las principales articulaciones afectadas por la osteoartritis, en las que el cartilago articular se degrada progresivamente, lo que provoca dolor crónico y restricción funcional de la articulación (Collins et al., 2017).

Actualmente, no existe ningún agente seguro y efecto aprobado capaz de modificar el curso natural de la enfermedad, por lo que es considerada como una enfermedad sin cura. Por ello, el tratamiento que se emplea está casi limitado al alivio de los síntomas (Gu et al., 2017).

## 1.2. PROCESO DE REMODELACIÓN ÓSEA Y CONDROGÉNESIS

Para entender los procesos que ocurren durante el transcurso de la enfermedad, se procede a realizar una breve explicación del proceso de remodelación del hueso.

El hueso es un tejido heterogéneo formado principalmente por dos componentes, entre los cuales existe una estrecha relación en el proceso de regeneración ósea: matriz extracelular (MEC) y células óseas. La MEC, a su vez, está formada por dos fases diferentes:

- **Fase orgánica:** constituye un 20-40% de la composición total del hueso. Está formada principalmente por fibras de colágeno tipo II, principalmente, aunque también se encuentran citocinas, factores de crecimiento y proteoglicanos, etc. Las fibras de

colágeno proporcionan elasticidad y flexibilidad al hueso, y además, interactúan con el resto de componentes de esta fase regulando su función (Theocharis et al., 2015).

- **Fase mineral:** constituye un 60-80% de la composición total del hueso. Sus componentes principales son cristales de hidroxapatita (50-70%), los cuales confieren rigidez y resistencia al hueso, agua (5-10%) y lípidos (<3%) (Chapurlat y Confavreux, 2016).

El hueso es un tejido altamente activo que se encuentra continuamente en un proceso de autorregeneración para mantener su integridad estructural. Esto es conocido como remodelación ósea y comprende la coordinación temporal y espacial de dos procesos: extracción del hueso viejo y dañado, y formación de nuevo hueso (Boyce et al., 2018).

Los osteoclastos son los encargados de llevar a cabo la eliminación del hueso deteriorado al ser capaces de erosionar la superficie ósea. Estos presentan en su superficie una molécula receptora denominada Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa  $\beta$  (RANK) el cual interactúa con el ligando RANK-L, presente en los osteoblastos. La interacción entre ambos activa vías de señalización críticas en la osteoclastogénesis (Zhao, 2017).

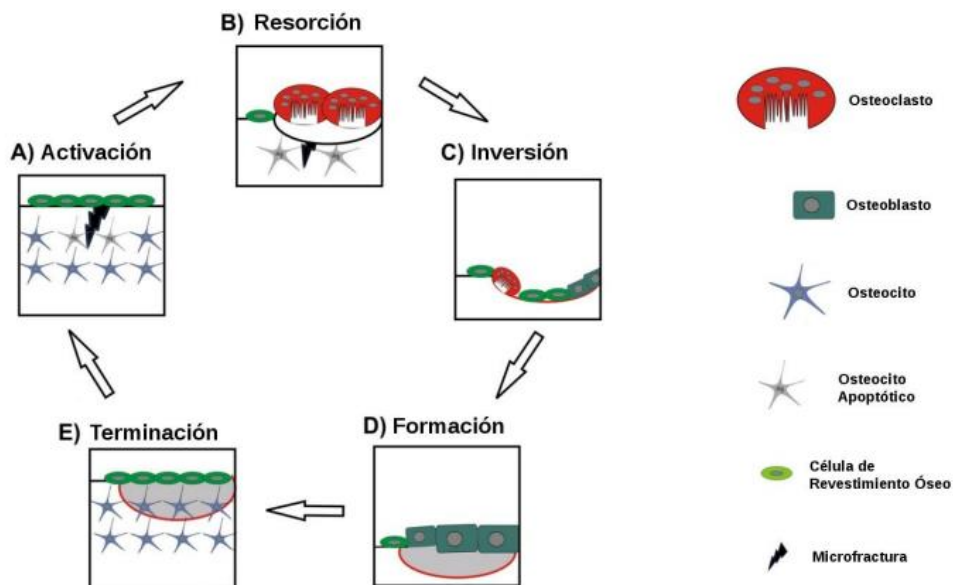
Los osteoblastos son los encargados de formar tejido óseo, ya que son capaces de sintetizar y secretar colágeno tipo II, así como la mayoría de las proteínas de la MEC. También están involucradas en el proceso de mineralización de la MEC a través de la actividad fosfatasa alcalina, la cual favorece la deposición de fosfato de calcio (Wan Kim et al., 2017). Además, como se ha comentado anteriormente, otra de sus funciones es la regulación de la formación y diferenciación de los osteoclastos. La osteoblastogénesis está estimulada principalmente por factores tanto sistémicos (estrógenos, hormona de crecimiento, PTH, insulina) como locales, sintetizados y secretados por los propios osteoblastos (factor de crecimiento transformante (TGF- $\beta$ ), proteínas óseas morfogénicas (BMPs), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) (Karsnty, 2020).

El proceso de remodelación ósea no se asocia al periodo de tiempo en el que el esqueleto está en desarrollo, sino que es constante. Se esquematiza en las siguientes fases (Figura 2):

- A) Activación:** las células de revestimiento óseo (CRO) son una fuente de osteoblastos. En esta fase se produce la estimulación y diferenciación de CRO para la formación de osteoblastos maduros activos (Wan Kim et al., 2017).
- B) Resorción:** en esta fase tiene lugar la reabsorción del hueso por parte de los osteoclastos, la cual termina con la apoptosis de estos. Si bien los osteoclastos son las células principales que llevan a cabo esta fase, existen evidencias *in vivo* e *in vitro* que

las células de revestimiento óseo también pueden producir resorción ósea (Karsnty, 2020).

- C) Inversión:** se produce el acoplamiento entre la resorción y la reposición de hueso. Durante esta fase hay señales de acoplamiento entre las células que permiten que los osteoclastos sean sustituidos por osteoblastos. Estas señales no se conocen completamente, pero existe la hipótesis de que las que podrían estar implicadas en este proceso son factores derivados de la matriz del hueso, tales como TGF- $\beta$ , IGF-1, IGF-2, BMP o factor de crecimiento de fibroblastos (Growth, 2019).
- D) Formación:** en esta etapa, los osteoblastos sintetizan MEC y posteriormente regulan su mineralización, la cual ocurre a través de la acumulación de fosfato de calcio en forma de hidroxiapatita. Esta mineralización da como resultado el material duro que forma el hueso (Infante y Rodríguez, 2018).
- E) Terminación:** cuando se completa la formación de la matriz, algunos de los osteoblastos quedan inmersos en ella, dando lugar a lo que se conoce como osteocitos. Estas células forman una red extensa entre sí y participan en la diferenciación y función de osteoblastos y osteoclastos (Iqbal et al., 2018). Además, secretan una sustancia conocida como esclerostina, la cual impide la formación de hueso al intervenir en las vías de señalización (Delgado-calle et al., 2017).



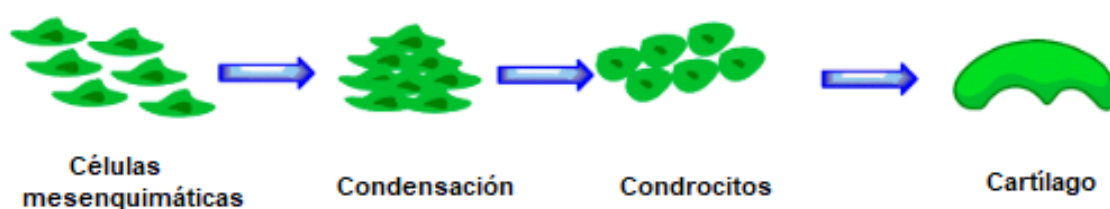
**Figura 2.** Proceso de remodelación ósea (Modificado de Henriksen et al., 2009).

El cartílago es un tejido conectivo flexible que forma parte de las articulaciones. Está compuesto principalmente por MEC que encierran poblaciones dispersas de condrocitos. Los condrocitos son los únicos componentes celulares presentes en el cartílago y son responsables de la síntesis y degradación de la MEC a través de la renovación de las proteínas de la matriz (González-



Rodríguez et al., 2017). Además de los condrocitos, la MEC está compuesta principalmente por colágeno tipo II, ácido hialurónico, glucosaminoglucano sulfatado, fibras de elastina (sGAG) y agua (Camarero-Espinosa et al., 2016).

Se denomina condrogénesis al proceso de formación de cartílago. Al igual que la remodelación ósea, tampoco está restringido al periodo de tiempo en el que el esqueleto está en desarrollo, sino que es un proceso continuado. Este proceso comienza con la agregación y la condensación de células mesenquimáticas dando lugar a condensaciones precartilaginosas. Una vez formadas, se produce la proliferación y diferenciación de condrocitos, los cuales, son los encargados de la formación del cartílago (Fowler y Larsson, 2020) (Figura 3). Los condrocitos presentan un papel muy importante en la homeostasis, manteniendo la composición del tejido, mediante la producción y regulación de los componentes de la MEC (Boyce et al., 2018).



**Figura 3.** Esquema del proceso de condrogénesis (Modificado de Zhong et al., 2015).

### **1.3. PATOGÉNESIS**

Siendo la degradación del cartílago el acontecimiento más destacable que se produce en el transcurso de la enfermedad, se trata de una enfermedad articular completa, ya que también afecta al hueso, ligamentos y membrana sinovial.

La patogénesis de la osteoartritis implica factores mecánicos, inflamatorios y metabólicos, que finalmente conducen a la destrucción estructural y fallo de la articulación. Es una enfermedad producida por una alteración dinámica activa que surge de un desequilibrio entre la reparación y la destrucción de los tejidos articulares (Hunter y Bierma-Zeinstra, 2019). Existen evidencias de que procesos como desregulación del anabolismo de la MEC, la disminución del contenido de colágeno y la apoptosis de condrocitos aceleran la degradación del cartílago (González-Rodríguez et al., 2017).

La arquitectura del cartílago y su composición bioquímica están estrictamente reguladas por los condrocitos en respuesta a los cambios en su entorno químico y mecánico. Cambios en la composición del cartílago hacen que este pierda su integridad y sea más susceptible a sufrir un desgaste debido a un desequilibrio entre la reparación de los componentes por factores de crecimiento y la descomposición catabólica de la MEC (Byers y Morten, 2020). La activación de

los condrocitos, con el fin de paliar este daño, hace que se produzcan una serie de proteínas de respuesta inflamatoria como son citocinas proinflamatorias (como Interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), la Interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa y gamma (TNF-  $\alpha$  y TNF- $\gamma$ )), enzimas proteolíticas y metaloproteinasas de matriz (MMP) (Chen et al., 2017). El exceso de estas proteínas juega un papel muy importante en la progresión de la osteoartritis ya que producen la degradación de la MEC.

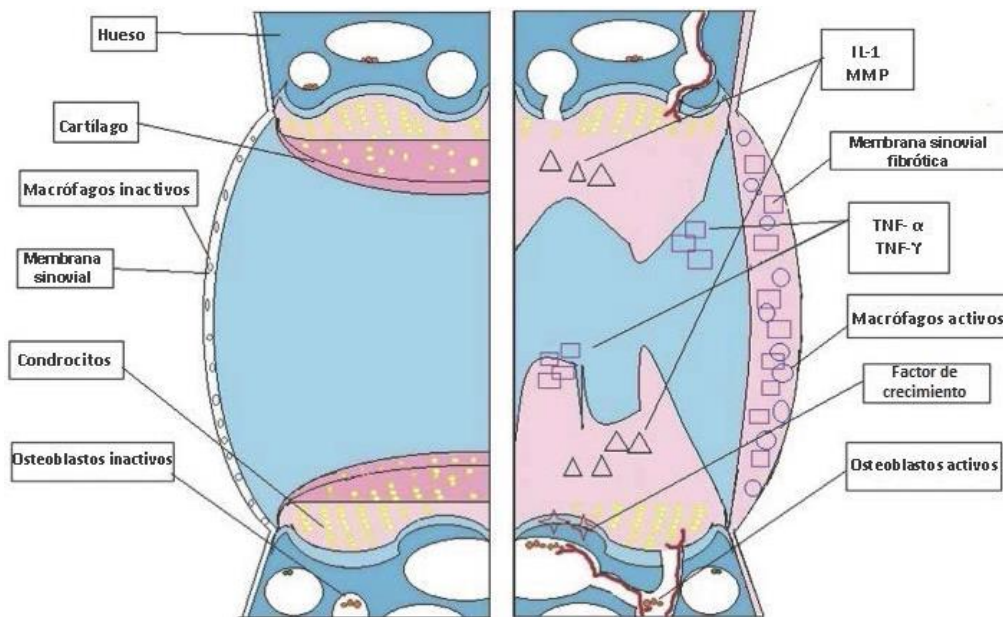
El aumento de las actividades de las enzimas degradativas producidas por los condrocitos no solo interrumpe la integridad de la matriz del cartílago, sino que también actúan sobre el tejido sinovial adyacente para inducir inflamación y la liberación de productos proinflamatorios por parte de los sinoviocitos. Esto produce una retroalimentación de los condrocitos aumentando así el estado catabólico (Grässel y Aszódi, 2017).

Existen estudios que demuestran que también los osteoblastos responden a la estimulación mecánica con la expresión de citoquinas inflamatorias y enzimas proteolíticas (Glyn-Jones et al., 2015; Maruotti et al., 2017). Ello puede afectar al hueso subcondral y periarticular adyacente dando lugar a la formación de quistes, osteofitos y cambios en la composición ósea. Además, el hueso subcortical está altamente innervado y probablemente contribuye a la generación de dolor en la enfermedad (Abramoff y Caldera, 2020).

Se ha demostrado que la progresión de la osteoartritis está estrechamente relacionada con el estrés oxidativo. Este se define como un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las defensas antioxidantes, lo que lleva a la producción de daño macromolecular (Sies et al., 2017). En estas condiciones de estrés oxidativo, los tejidos del cartílago presentan altos niveles de enzimas proteolíticas que potencian los procesos catabólicos. El espacio sinovial también va a verse afectado por las ROS. Las células sinoviales sintetizan el líquido sinovial, el cual proporciona lubricación a la articulación. En condiciones de estrés oxidativo, este líquido sinovial se despolimeriza induciendo la degradación del hialuronano, el cual contribuye a las propiedades reológicas del líquido articular (González-Rodríguez et al., 2017).

Además de las ROS, el NO también produce alteraciones, ya que conduce a la formación de especies reactivas de nitrógeno (RNS). Estas RNS producen un daño mitocondrial que altera la función de los condrocitos e induce su apoptosis, lo cual tiene efectos perjudiciales sobre la MEC (Rego-Pérez et al., 2020).

Todos los cambios patológicos que tienen lugar durante el transcurso de la enfermedad de la osteoartritis se muestran en la Figura 4.



**Figura 4.** Cambios bioquímicos y morfológicos que se producen en la osteoartritis en comparación con una articulación sana (Modificado de Glyn-Jones et al., 2015).

#### 1.4. ETAPAS Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

La osteoartritis es una enfermedad crónica y de progresión lenta, cuyo diagnóstico requiere generalmente la presencia de algún síntoma clínico. El problema es que estos síntomas aparecen en etapas ya avanzadas de la enfermedad, lo cual dificulta el tratamiento, puesto que cuanto más avanzada esté la enfermedad, la dificultad para reparar o modificar el daño estructural es mayor, al irse acumulando (Kraus y Hsueh, 2019). Por tanto, cuanto antes sea detectada, mayor será la probabilidad de aplicar con éxitos métodos de medicina personalizada y la intervención más temprana posible.

Existen evidencias sobre la presencia de biomarcadores en las primeras etapas que permiten la identificación de la enfermedad en sus primeras etapas. Un biomarcador se define como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (Kraus et al., 2011). Estos se originan en las estructuras articulares cuyos niveles en suero, orina y líquido sinovial reflejan procesos que tienen lugar localmente en la articulación, siendo de especial utilidad para la monitorización de la enfermedad. Los biomarcadores tienen el potencial de proporcionar un aviso temprano del inicio de la descomposición de la matriz, lo que permitiría un tratamiento precoz en la prevención de la destrucción del cartilago y el hueso (Kraus et al., 2018).

Los biomarcadores se pueden dividir en dos grandes grupos (Watt, 2018):

- **Biomarcadores solubles o *in vitro***: representan la modulación de una sustancia endógena en fluidos corporales como sangre, suero, plasma, orina o líquido sinovial. Pueden mostrar cambios articulares fisiológicos más directamente que los biomarcadores de imagen. Actualmente se está llevando a cabo un estudio organizado por OARSI en el cual se investigan 2 tipos de marcadores bioquímicos con el fin de evaluar el metabolismo del tejido articular. Algunos ejemplos son: CTX-II (encargada de la degradación de colágeno tipo II), COMP (encargada de la degradación del cartílago), NTX-I (encargada de la resorción del hueso), etc.
- **Biomarcadores de imagen o *in vivo***: consisten generalmente en escalas analógicas visuales, cuestionarios, tareas realizadas o imágenes. Algunos ejemplos son resonancia magnética por imagen (MRI), ultrasonidos, etc.

Por tanto, es posible definir diferentes etapas en la progresión de la osteoartritis en función de los métodos empleados para su detección (Figura 5) (Kraus y Hsueh, 2019):

- **Etapa molecular**: es el estadio más temprano de la enfermedad clínicamente indetectable, ya que no se presentan síntomas. Sin embargo, sí es posible su detección serológicamente. Los biomarcadores reflejan un cambio en la composición de los tejidos de la articulación u otros fenómenos.
- **Etapa pre-radiológica**: es la etapa en la cual la enfermedad empieza a ser clínicamente detectable, es decir, es posible la detección sensible de las características de la enfermedad mediante resonancia magnética, ultrasonido o alguna otra modalidad de imagen sensible. En esta etapa se producen cambios estructurales en el hueso, cartílago y otros tejidos blandos.
- **Etapa radiológica**: se refiere a la detección de la enfermedad mediante el empleo de métodos tradicionales como la imagen de rayos X. En esta etapa se producen cambios evidentes en las articulaciones estructurales, dolor, y pérdida de función.
- **Etapa final**: el daño acumulado es tan grande que es necesario el reemplazamiento de la articulación. Se conoce como la muerte de la articulación.

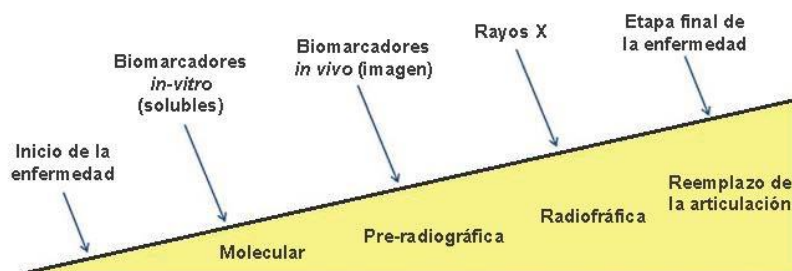


Figura 5. Etapas de la osteoartritis (Modificado de Kraus y Hsueh, 2019).

## **1.5. TERAPIAS CONVENCIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS**

Como ya se comentó anteriormente, la osteoartritis es una enfermedad que actualmente no tiene cura. Su fisiopatología continúa siendo un tanto desconocida. Por ello, los tratamientos que se emplean tienen como objetivo terapéutico controlar el dolor, preservar la funcionalidad de la articulación y retrasar la progresión de la enfermedad. Así, se aconseja empezar con el tratamiento tan pronto como la enfermedad sea detectada, con el fin de retrasar el avance de la misma.

Tanto la *European League Against Rheumatism* (EULAR) como OARSI elaboraron recomendaciones para el tratamiento de la osteoartritis, en las cuales coinciden en la complementación de utilizar medidas no farmacológicas como primer paso de tratamiento, y, posteriormente, cuando sea necesario, combinarlas con el tratamiento farmacológico.

### **1.5.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO**

El tratamiento no farmacológico se basa en reducir los factores de riesgos propios de la osteoartritis. Educación, autocontrol, ejercicio, pérdida de peso (en caso de obesidad o sobrepeso) y ayudas para caminar correctamente son medidas que se recomiendan ampliamente y que se consideran tratamientos de primera línea (Abramoff y Caldera, 2020).

La realización de ejercicio físico es muy útil para disminuir el dolor y mejorar el movimiento de las articulaciones. Consisten en ejercicios de fortalecimiento y ejercicios aeróbicos generales. Se consideran uno de los elementos claves para el manejo de la enfermedad (Yamato et al., 2016).

La obesidad es uno de los factores de riesgos más fácilmente modificable. Varios ensayos indican que una reducción de peso en personas con sobrepeso u obesidad disminuye notablemente el dolor y aumenta la función de la articulación (Messier et al., 2013; Christensen et al., 2017).

Los ensayos en personas osteoartíticas mostraron que la combinación de control peso y el ejercicio producen mejores efectos sobre la dolor y la función articular que la dieta o ejercicio de forma individual (Hunter y Bierma-Zeinstra, 2019).

### **1.5.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

El tratamiento farmacológico es el más importante a la hora de tratar la osteoartritis. Los tratamientos actuales implican la terapia combinatoria de medicamentos en las diferentes etapas de la enfermedad con el objetivo de bloquear los procesos inflamatorios primarios. El tratamiento debe ser individualizado teniendo en cuenta las características del paciente, zona

afectada, afectaciones clínicas y coexistencia de otras patologías (hipertensión, disfunciones cardíacas o renales, etc.) (Bannuru et al., 2019), como se recoge en la tabla 1.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FÁRMACO	GUÍA DE RECOMENDACIÓN DE OARSI
VÍA ORAL	Acetaminofeno	Uso apropiado en función de las comorbilidades
	AINE	Apropiado en casos sin comorbilidades significativas
	Condroitina/Glucosamina	Incierto para el alivio de los síntomas, no es apropiado para modificar la enfermedad
	Duloxetina	Apropiada en osteoporosis multiarticular
	Opioides	No recomendado
VÍA TÓPICA	AINE	Apropiada para la osteoartritis de rodilla
	Capsaicina	Apropiada para la osteoartritis de rodilla

**Tabla 1.** Tratamiento farmacológico vía oral y tópica para la osteoartritis (Bannuru et al., 2019).

Para el control de los síntomas, los fármacos más usados son los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los esteroides. Entre ellos, los AINE se consideran los fármacos más efectivos en el tratamiento de casos severos de osteoartritis, aunque su uso se asocia frecuentemente con graves efectos secundarios gastrointestinales. En el caso de personas con afecciones gastrointestinales, se recomienda el uso de fármacos inhibidores de COX-2, o, en casos más severos, empleo de AINE con inhibidores de la bomba de protones (Mendoza-Castaño et al., 2011). Uno de los tratamientos que han sido considerados como uno de los pilares principales junto con los AINE es el acetaminofeno/paracetamol (APAP). Aunque es menos efectivo que los AINE, se trata de un medicamento seguro cuyo uso puede ser de elección cuando los AINE están contraindicados (Towheed et al., 2009).

La condroitina y glucosamina también han sido empleadas para aliviar los síntomas o retrasar la progresión estructural de la enfermedad ya que muestran propiedades antiinflamatorias y anticatabólicas *in vitro*. Sin embargo, los resultados de los estudios fueron confusos, por lo que

las guías publicadas por la OARSI no recomiendan su uso en ningún tipo de osteoartritis (Glyn-Jones et al., 2015).

Otros tratamientos orales incluyen fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, mediadores que están implicados en el dolor en la artrosis. Los estudios revelaron que el tratamiento con duloxetina mostró mejoras significativas en el tratamiento del dolor en osteoartritis multiarticular cuyos efectos adversos fueron aceptables (Chappell et al., 2011). Además, fueron varios estudios recientes los que evidenciaron que duloxetina, además de reducir el dolor, mejora la función de la articulación (Wang et al., 2016; Wang et al., 2017). También se demostró que la administración conjunta de duloxetina con AINE es más efectiva para el tratamiento del dolor en comparación con AINE individualmente.

El uso de la diacereína como fármaco modificador de la enfermedad (inhibe la IL-1 y promueve la producción de TGF- $\beta$ ) ha sido muy amplio en los últimos años. Este fármaco no solo disminuye el dolor en las articulaciones, sino que también retrasa la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el último estudio emitido por OARSI determina que su eficacia es incierta (Abramoff and Caldera, 2020).

Aunque el uso de opioides se ha usado a lo largo de los años en el tratamiento del dolor, OARSI estableció que tienen un beneficio limitado o nulo en el tratamiento de los síntomas de la osteoartritis, por lo que su uso no está recomendado. El uso de medicamentos más fuertes, como opioides débiles y analgésicos narcóticos, puede considerarse cuando otros medicamentos han fallado o están contraindicados (Dowell et al., 2016).

Las opciones de tratamiento vía tópica que se emplean en la actualidad consisten en AINE y capsaicina, los cuales son efectivos en el tratamiento de la osteoartritis que solo afecta a la rodilla. Se ha demostrado que los AINE son efectivos para el alivio del dolor y mejoran la función de la articulación, sin observarse efectos adversos gastrointestinales o renales graves en los ensayos (Ther et al., 2020). La capsaicina, a altas concentraciones, provoca una degradación temporal de las terminaciones sensibles al dolor y, por lo tanto, evita que las neuronas transmitan el dolor, lo que se espera que cause un alivio del dolor duradero (Gerwin et al., 2006).

A pesar del alto potencial de estos tratamientos, la articulación es un tejido avascular y relativamente acelular formada por una MEC densa, lo sirve como barrera para el tratamiento del cartílago dañado. El tratamiento ideal para la osteoartritis sería la administración de fármacos dirigidos al espacio sinovial y permanecer allí durante varias semanas o meses con el fin de aumentar la efectividad del tratamiento.

Para superar estas deficiencias, se han desarrollado sistemas de administración intraarticular, cuyas ventajas y desventajas se exponen en la Tabla 2.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicación directa del fármaco en la articulación</li> <li>• Posibilidad de una concentración inicial de fármaco elevada en el sitio de acción</li> <li>• Es posible reducir las dosis de fármaco</li> <li>• Minimiza la exposición del fármaco en sitios inapropiados</li> <li>• Posibilidad de aplicación de fármacos de biodisponibilidad oral baja</li> <li>• Reducción de los efectos secundarios sistémicos</li> <li>• Reducción de gastos de tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Molestias y dolor para el paciente</li> <li>• Mayor riesgo de infecciones articulares graves, sepsis o daño en el cartílago</li> <li>• Tiempo de retención corto y eliminación rápida de los fármacos en las articulaciones</li> </ul>

**Tabla 2.** Ventajas y desventajas de la administración intraarticular de fármacos (Kang e Im, 2014).

Una de las opciones de tratamiento intraarticular se basa en la administración de ácido hialurónico. Se trata de un componente normal del líquido sinovial muy importante en la homeostasis articular. Los niveles de ácido hialurónico están disminuidos en situaciones de osteoartritis por lo que una administración intraarticular de este restauraría la viscoelasticidad del líquido sinovial y promovería su síntesis endógena, además de mejorar la rigidez y el dolor (Espinosa y Pérez, 2007). OARSI recomendó su uso en todos los individuos con osteoartritis de rodilla, pudiendo proporcionar efectos beneficiosos sobre el dolor después de las 12 semanas de tratamiento (Bannuru et al., 2019).

La otra opción de tratamiento intraarticular comúnmente extendida es la administración de corticoesteroides, principalmente para pacientes con osteoartritis de cadera y rodilla que no han respondido a analgésicos orales o tópicos. Constituye una muy buena opción de tratamiento de los brotes inflamatorios que aparecen en la osteoartritis, aunque su eficacia es limitada y de corta duración (Abramoff y Caldera, 2020).

Sin embargo, a pesar de que la administración intraarticular de acción local es ventajosa para aumentar la biodisponibilidad del fármaco a la vez que se reduce la exposición del mismo en sitios inadecuados, el uso de moléculas pequeñas y macromoléculas para actuar en el cartílago se ve impedido la eliminación rápida de la cavidad sinovial y la mala penetración en el cartílago



(Yu y Hunter, 2016). Esto hace necesaria la administración de inyecciones de forma reiterada con el propósito de conseguir que lleguen al cartílago cantidades significativas de medicamento, lo que aumenta el riesgo de molestias e infecciones para el paciente.

## **2. OBJETIVOS**

La administración de fármacos sigue siendo en la actualidad el principal enfoque hacia el tratamiento de la enfermedad osteoartrítica. Sin embargo, en base a las limitaciones que presentan los tratamientos farmacológicos, ya expuestas anteriormente, el objetivo principal del presente trabajo consiste en la realización de una revisión bibliográfica sobre aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento de la patología osteoartrítica que mejoren la sintomatología e incluso eviten el avance de la enfermedad.

## **3. METODOLOGÍA**

El trabajo presentado aborda una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica existente sobre aquellas aportaciones que mantienen estrecha relación con el objetivo planteado. Para ello, se realizó una búsqueda de bibliografía sobre las distintas aportaciones de la nanotecnología en el tratamiento de la osteoartritis.

En primer lugar, se han revisado y leído distintos capítulos de libros obtenidos a través de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla. Se seleccionaron una serie de libros que sirvieron como base para estructurar el trabajo en sus diferentes apartados. Además, se han empleado bases de datos electrónicas internacionales, entre las que cabe destacar *Pubmed*, *ScienceDirect* y *Web of Science*. Los criterios de búsqueda en estas bases de datos fue la selección de palabras claves, como osteoartritis, nanotecnología, nanopartículas, liposomas y micelas. Aquellos artículos que no eran de publicación libre se obtuvieron mediante acceso a través de la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla.

Posteriormente a la lectura del resumen de los artículos seleccionados, se excluyeron aquellos artículos de los cuales no se pudo obtener el texto completo, o aquellos que no aportaban la información relevante en el resumen. Además, se prosiguió a realizar una búsqueda inversa a través de la bibliografía de otros artículos con el fin de obtener otros trabajos de interés que en la búsqueda inicial no se obtuvieron, y, sin embargo, resultaban de interés para el tema en estudio.

Por último, también se obtuvo información de distintas páginas web, trabajos fin de máster y tesis doctorales.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con el fin de superar las limitaciones ya comentadas en la sección anterior, respecto al tratamiento de las enfermedades óseas, se propone como alternativa el uso de sistemas nanoparticulares. Se trata de una solución potencial que tiene como objetivos principales aumentar la eficacia terapéutica y reducir los efectos adversos de los fármacos.

El término nanopartícula hace referencia a aquellas partículas que poseen un tamaño inferior a 1  $\mu\text{m}$ , y normalmente por debajo de 500 nm. Y en este rango de dimensiones, adquiere especial relevancia la determinación y fijación del tamaño óptimo de estos transportadores, ya que afectará considerablemente a la biodisponibilidad del fármaco transportado. Así, nanotransportadores con tamaños inferiores a 10 nm pueden eliminarse rápidamente por extravasación o aclaramiento renal (Lombardo et al., 2019), mientras que aquellos que tienen tamaños entre 70-200 nm han mostrado en numerosos estudios tiempos de circulación sistémica prolongados (Bahrami et al., 2017). Por ello, de forma general, se ha determinado como intervalo óptimo de tamaños para los sistemas nanoparticulares portadores de moléculas activas para uso sistémico, el comprendido entre 10-100 nm (Goldberg et al., 2007; Yang y Webster, 2009; Daraee et al., 2016a).

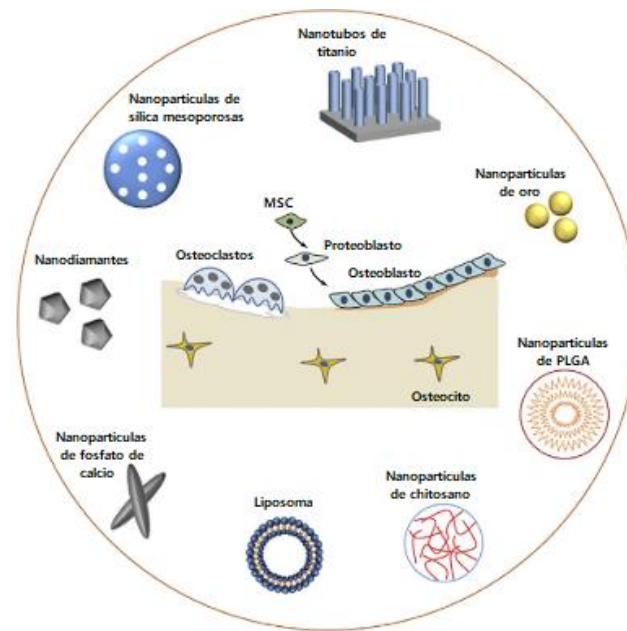
Además de la influencia del tamaño de partícula, otro aspecto a tener en cuenta al investigar este tipo de nanosistemas es la forma que adquieren. A lo largo de los años, se han estudiado una gran variedad de geometrías y arquitecturas de sistemas nanoparticulares mediante las cuales es posible controlar algunos aspectos biofarmacéuticos de los fármacos en ellos incluidos, como la cantidad de carga permitida y el proceso de liberación, tanto en magnitud como en velocidad (Popat et al., 2007; Gu et al., 2013; Kammari y Das, 2017).

Entre los principales beneficios que aporta el uso de este tipo de sistemas, se incluyen (Cheng et al., 2017):

- Elevada relación superficie/volumen que conlleva una mayor capacidad de carga de fármacos
- Incremento de la solubilidad del fármaco al conjugarse adecuadamente con los nanomateriales
- Posibilidad de accesibilidad a tejidos específicos
- Aumento de la estabilidad del fármaco
- Mejora del transporte a través de las membranas celulares. Una de las principales diferencias con respecto a otro tipo de vehículos de fármacos de mayor tamaño que

liberan grandes cantidades de fármaco, es que los sistemas nanoparticulares, al poder ser endocitados por las células del tejido diana, consiguen el efecto deseado empleando dosis reducidas de fármaco (Thanh, 2012).

En la presente revisión, se proporcionará una visión general de diversos sistemas nanoparticulares que se encuentran en investigación como sistemas de administración de activos en el tratamiento de la osteoartritis, y que quedan resumidos gráficamente en la Figura 6. Con el fin de facilitar la comprensión, se han clasificado en función de su naturaleza química en inorgánicas y orgánicas.



**Figura 6.** Algunos ejemplos de nanomateriales empleados en la administración de fármacos en el hueso (modificado de Cheng et al., 2017).

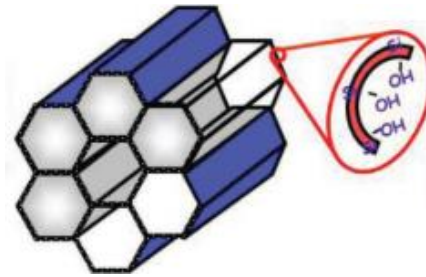
#### **4.1. NANOPARTÍCULAS INORGÁNICAS**

Dado que el hueso está compuesto en gran medida por materiales inorgánicos, las nanopartículas inorgánicas han sido ampliamente estudiadas como sistemas de administración de fármacos en estas estructuras del organismo.

A diferencia de otras nanopartículas, las inorgánicas poseen tiempos de degradación más largos, llegando incluso en algunos casos a ser no degradables, favoreciendo así la liberación del fármaco en el sitio diana. Además, poseen propiedades fisicoquímicas que rara vez se ven en otro tipo de materiales, lo que ha llevado al estudio de aplicaciones novedosas en la administración de fármacos específicamente en hueso (Yang y Webster, 2009; Shao et al., 2018).

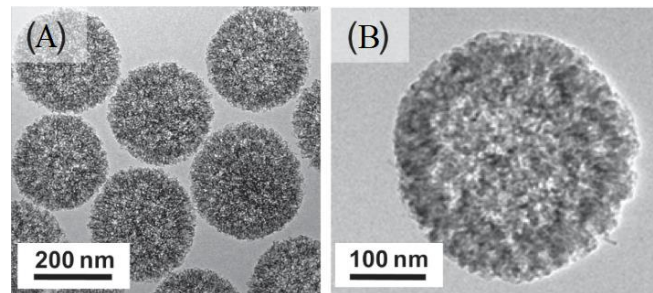
#### 4.1.1. Nanopartículas de sílice mesoporosas

En los últimos años, las nanopartículas mesoporosas han atraído la atención debido a sus características estructurales y propiedades bien definidas. Se trata de nanopartículas formadas por una matriz de sílice ( $\text{SiO}_2$ ) y se caracterizan por la presencia de poros de tamaños comprendidos entre los 2 y 50 nm. Esto da lugar a la formación de una serie de canales ordenados de manera periódica separados por paredes de sílice (Figura 7) (Manzano y Vallet-Regí, 2020).



**Figura 7.** Estructura de las nanopartículas de sílice mesoporosas (Manzano y Vallet-Regí, 2020).

Estas nanopartículas poseen una elevada superficie específica (de  $500\text{--}1500\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ), como se aprecia en la Figura 8, y volumen de poro de aproximadamente  $1\text{ cm}^3\text{g}^{-1}$ . Se trata de una estructura estable en cuya superficie posee una elevada cantidad de grupos Si-OH (Hoang Thi et al., 2019).



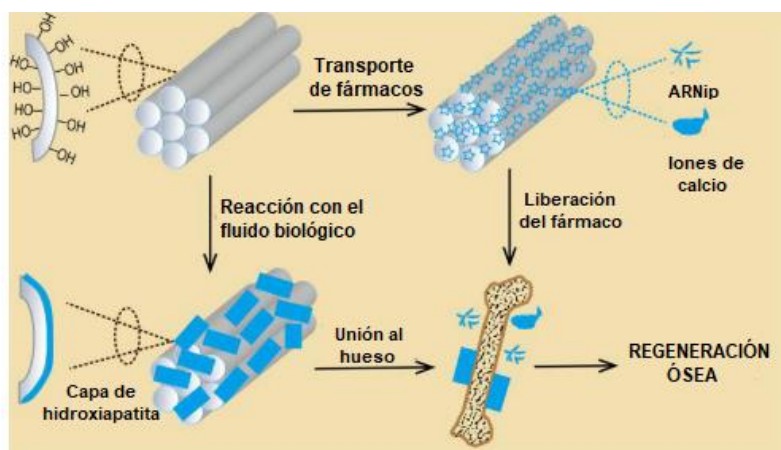
**Figura 8.** Microfotografías de nanopartículas de sílice mesoporosas monodispersas donde se aprecia la elevada superficie específica y la porosidad (Kim et al., 2011).

Además, la fabricación de estas nanopartículas es fácil y permite obtener tamaños acordes al objetivo deseado, aportando características de estabilidad coloidal adecuadas (Argyo et al., 2014). Cabe destacar asimismo su biocompatibilidad (Kim et al., 2011), así como su capacidad para internalizarse en distintos tipos de células (Watermann y Brieger, 2017).

Entre sus aplicaciones, como pueden ser catálisis, adsorción/separación, biomedicina, etc. (Croissant et al., 2018) se encuentra su utilización en el campo de los biomateriales para el transporte de fármacos (Vallet-Regí et al., 2001; Zhou et al., 2018). El uso de esta terapia

innovadora para el tratamiento de la osteoartritis se centra en utilizar estas nanopartículas como sistemas portadores de fármacos, ya que la elevada porosidad que presentan favorece la encapsulación de moléculas activas (Zhou et al., 2018). Además, también pueden ser empleados como agentes bioactivos óseos, gracias a la presencia de los grupos SiOH, los cuales participan en la regeneración del hueso (Wang et al., 2015).

Con la utilización de este tipo de nanopartículas, el tratamiento de la osteoartritis se puede plantear de dos formas diferentes: regulación positiva de la actividad de los osteoblastos para promover la aceleración de la formación de hueso o bien, regulación negativa de la actividad de los osteoclastos con el fin de disminuir la resorción ósea (Larsson y Fazzalari, 2014). En función del tamaño molecular del fármaco, éste iría incluido dentro del poro o adsorbido a la superficie de la partícula (Tang et al., 2012). Ambos mecanismos quedan recogidos esquemáticamente en la Figura 9.



**Figura 9.** Mecanismos de actuación de las nanopartículas de sílice en el tratamiento de la osteoartritis (modificado de Wang et al., 2015).

En el caso de promover la activación de los osteoblastos para acelerar la formación de hueso, se desarrolla la idea de incorporar a las nanopartículas de sílice mesoporosa iones de calcio (Wu y Chang, 2012). Se ha demostrado que la liberación de iones calcio fomenta la proliferación y diferenciación de osteoblastos, lo que permite que estos formen hidroxiapatita para la posterior formación de la matriz ósea.

En cuanto a la disminución de la resorción ósea, también se emplean estas nanopartículas para administrar ARN de interferencia (ARNiP). Con esta administración se consigue reducir la actividad de los osteoclastos mediante el silenciamiento del ARN. De esta manera, se regularía negativamente la actividad de los genes relacionados con la osteoclastogénesis (Kim et al., 2016).

Por otro lado, se ha demostrado que las nanopartículas de sílice mesoporosas pueden ser empleadas como biomateriales para la regeneración ósea. Esto se debe a los grupos SiOH que se encuentran en su superficie, los cuales, reaccionan con fluidos corporales dando lugar a la formación de una capa de hidroxiapatita. Una vez formada, esta se unirá al hueso, favoreciendo la integración del material al mismo (Wang et al., 2015).

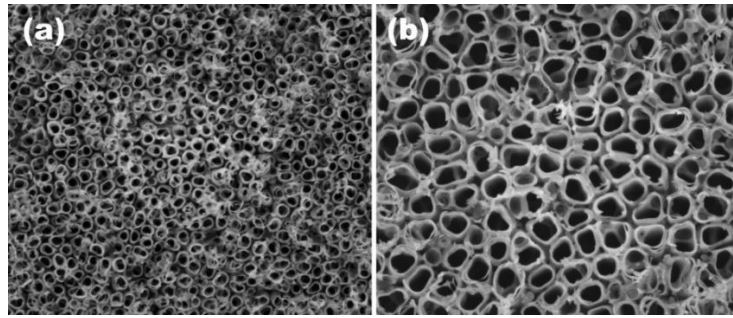
Este tipo de nanopartículas ofrece una serie de ventajas frente a otros nanotransportadores. Entre ellas se incluyen la elevada capacidad de carga, como se ha comentado previamente, así como su estabilidad y su capacidad de proteger a las moléculas activas de ataques bioquímicos que provocarían su degradación (El-Fiqi et al., 2012). Así mismo, diversos estudios han demostrado la capacidad de liberación controlada de fármacos con el fin de conseguir niveles sostenidos de estos (Watermann and Brieger, 2017; Zhou et al., 2018; Manzano and Vallet-Regí, 2020). Por todo lo comentado, se han convertido en una opción de tratamiento de la enfermedad con esperanzas prometedoras.

#### **4.1.2. Nanotubos de titanio**

Los metales de titanio se han convertido en compuestos ampliamente estudiados y con diversas aplicaciones en el campo ortopédico. A este nivel, se emplean para la producción de implantes óseos debido a su buena biocompatibilidad, buenas propiedades mecánicas y resistencia a la corrosión (Shen et al., 2016). La integración del implante óseo con el tejido es determinante para la reparación del tejido, ya que la falta de osteointegración puede llevar a una amputación. Este concepto de osteointegración hace referencia a la reacción del organismo a un cuerpo extraño la cual da lugar a la formación de hueso interfacial como defensa para proteger a los tejidos del implante (Albrektsson et al., 2017).

La utilización de estructuras a nanoescala puede mejorar la formación de tejido óseo al promover la adhesión celular, la proliferación y la diferenciación de osteoblastos (Gittens et al., 2011). Y así es como surge la producción de nanotubos de titanio (TNT). Estos nanotubos están compuestos por TiO<sub>2</sub>, el cual es uno de los compuestos más investigados en la ciencia de materiales. De él se conocen muchas de sus propiedades, de las que se pueden destacar su no toxicidad, compatibilidad con el medio ambiente, resistencia a la corrosión, biocompatibilidad y gran osteointegración (Roy et al., 2011).

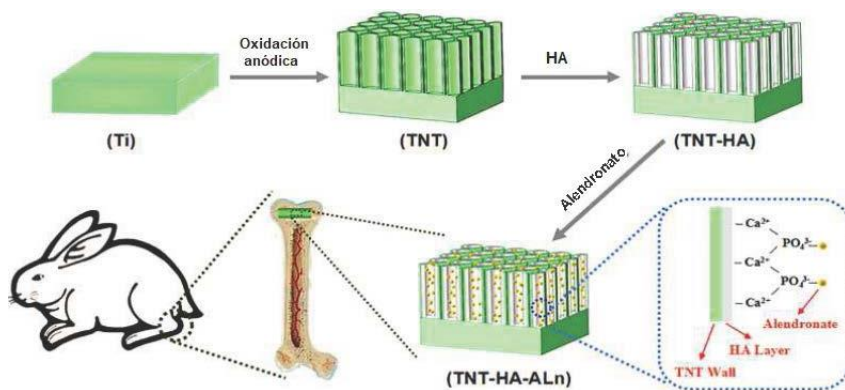
Con la disminución del tamaño del metal hasta escala nanométrica se consigue un aumento muy significativo del área superficial (Figura 10). Esto, sumado a que ha demostrado tener gran capacidad para transportar moléculas activas, ha despertado interés como sistemas de administración de fármacos.



**Figura 10.** Nanotubos de titanio de diferentes dimensiones (a) y (b) (Torres López et al., 2014).

Uno de los fármacos estudiados para el transporte a través de los nanotubos de titanio es alendronato. Se trata de un fármaco antirresortivo del grupo de los bisfosfonatos cuya función es ralentizar la pérdida gradual del hueso ya que estimula la proliferación y diferenciación de osteoblasto, promoviendo así la formación de hueso, e inhibe la función de osteoclastos (Shen et al., 2016). Además, también se emplea como ligando de direccionamiento, el cual es empleado a menudo en la administración de fármacos dirigidos al hueso debido a su alta afinidad por el mismo (Karacivi et al., 2017).

Con este fármaco incorporado en TNT, se estudió un proceso de recubrimiento de la superficie del nanotubo con nanohidroxiapatita (nHA) con el fin de mejorar las interacciones entre la célula y el material así como la carga y liberación del fármaco (Robinson et al., 2006). Siguiendo estas etapas de formulación, se diseñaron insertos óseos que fueron implantados en conejos. En la Figura 11 se recoge la secuencia seguida.



**Figura 11.** Ilustración de la fabricación de nanotubos de titanio recubiertos con nanohidroxiapatita (nHA) y alendronato (modificado de Shen et al., 2016).

Los resultados *in vitro* confirmaron que los TNT pueden mantener una liberación de alendronato durante más de 500 horas, lo cual promovió la proliferación de osteoblastos e inhibió de la proliferación de los osteoclastos. Tras meses de estudio, el volumen óseo aumentó

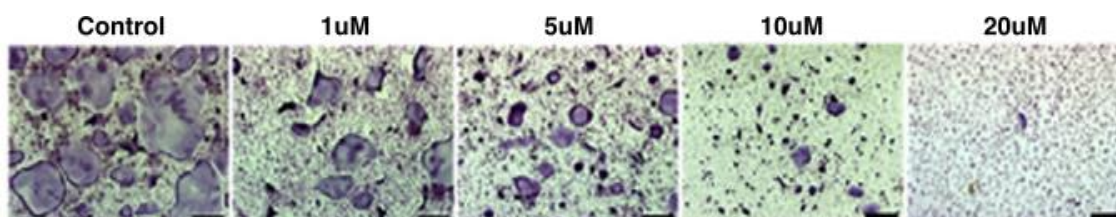
significativamente tras la administración de TNT recubiertos con nHA y alendronato (Shen et al., 2016).

#### **4.1.3. Nanopartículas de oro**

Las nanopartículas de oro se presentan como una tecnología relativamente nueva como sistemas transportadores de agentes terapéuticos a diferentes dianas. La síntesis de estas partículas fue descrita por primera vez por Michael Faraday, quien detalló la producción de partículas compuestas por Au<sup>0</sup> (Ghosh et al., 2008). Años después, el descubrimiento de que estas partículas podían unir proteínas biológicas sin alterar su actividad fue un gran avance en una gran número de terapias (Dwivedi et al., 2015). Uno de los campos en los que más se emplean las nanopartículas de oro es en el tratamiento contra el cáncer (Beik et al., 2019; Khoobchandani et al., 2019).

Gracias a sus propiedades físicas y químicas, las nanopartículas de oro funcionan como importantes transportadores de fármacos. Esto es así debido a que el núcleo de oro es inerte y no tóxico, lo cual no provoca un rechazo por parte de organismo. Además, son estructuras fácilmente sintetizables y con posibilidad de formarse con distintos tamaños de núcleos, que oscilan entre 1 y 150 nm (Dwivedi et al., 2015).

Se trata de portadores muy versátiles ya que pueden cargar desde pequeñas moléculas de fármaco hasta grandes biomoléculas. Estas uniones se deben a la formación de enlaces tiol entre el vehículo y la carga (Thanh, 2012). Asimismo, al ser partículas con propiedades fotofísicas, podrían provocar la liberación del fármaco en lugares concretos del organismo. Un ejemplo de fármaco frecuentemente utilizado en el tratamiento de la osteoartritis y que tiene una amplia gama de efectos farmacológicos es curcumina (Kok-Yong, 2016). Dentro de esa amplia gama de efectos se incluye la capacidad de inducción y maduración de los osteoclastos. Heo et al. (2014) demostraron que la entrada en las células de curcumina transportada por las nanopartículas de oro aumentó las dimensiones óseas y disminuyó la resorción del hueso (Heo et al., 2014). Esta acción es dosis-dependiente, como se aprecia en la Figura 12.

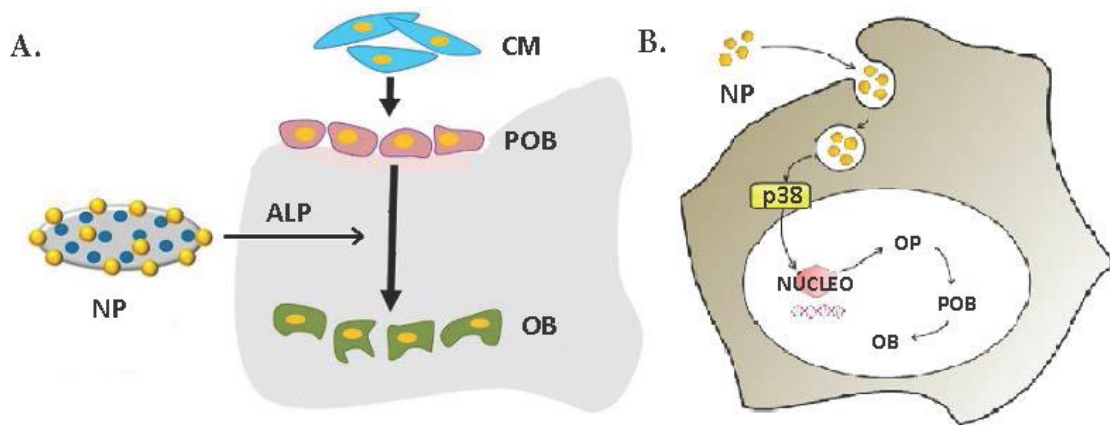


**Figura 12.** Reducción dosis-dependiente de la actividad de los osteoclastos (Cheng et al., 2017).



Aparte de funcionar como sistemas transportadores de fármacos, las nanopartículas de oro han resultado también ser útiles en el tratamiento de la osteoartritis gracias a las propiedades intrínsecas que poseen, como su capacidad de regulación positiva de la actividad de los osteoblastos y regulación negativa de la diferenciación de los osteoclastos.

Con respecto a la regulación de la actividad de los osteoblastos, los resultados de los estudios llevados a cabo, han demostrado que las nanopartículas de oro favorecen la diferenciación de las células madres mesenquimales hacia osteoblastos, al aumentar la actividad fosfatasa alcalina (Yi et al., 2010) (Figura 13 A). Además, también se evidenció en diversos estudios que la interacción de las células madres mesenquimales con las nanopartículas de oro pueden conducir a la activación de la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno p38 para inducir la diferenciación osteogénica (Cheng et al., 2017) (Figura 13 B).



**Figura 13.** Esquematación de la regulación activa de los osteoblastos por nanopartículas de oro (NP: nanopartícula de oro; ALP: actividad fosfatasa alcalina; CM: célula mesenquimática; POB: preosteoblasto; OB: osteoblasto; OP: osteoprogenitor) (modificado de Eun-Kyung et al. (2015) y Elkhidir et al. (2018))

En cuanto a la regulación de la actividad de los osteoclastos, esta tiene lugar al inhibir la función del ligando RANK, el cual es el promotor de osteoclastos. Con el fin de mejorar esta actividad y dirigir los fármacos directamente al hueso, se conjugaron las nanopartículas de oro con alendronato, y la adhesión al hueso fue exitosa. Como se ha comentado previamente, alendronato se utiliza ampliamente en el tratamiento de la osteoartritis ya que suprime la resorción ósea. Por tanto, los resultados de esta conjugación mostraron que puede tratarse de agentes útiles tanto para prevenir como para tratar la osteoartritis (Heo et al., 2014). Además, también se demostró que tenía un mayor efecto inhibitorio sobre los osteoclastos en comparación con las nanopartículas o el alendronato por separado (Lee et al., 2016).

Por tanto, podemos concluir que las nanopartículas, al ser efectivas tanto por sí solas como al conjugarse con distintos fármacos, se postulan como una buena opción de tratamiento e incluso de prevención de la enfermedad.

#### **4.1.4. Nanodiamantes**

Los nanodiamantes (ND) han despertado un enorme interés en diversas aplicaciones de la medicina regenerativa debido a las propiedades que presentan: gran dureza, biocompatibilidad, propiedades ópticas y fluorescencia, elevada conductividad térmica y resistencia eléctrica, estabilidad química y resistencia a ambientes desfavorables (Zhang et al., 2018). Otra gran propiedad que poseen es que su superficie puede ser modificada al unir distintos grupos funcionales, lo que permite funcionalizar la superficie sin modificar las propiedades del núcleo de diamante facilitando así la captación rápida por parte de la célula (Gon et al., 2016).

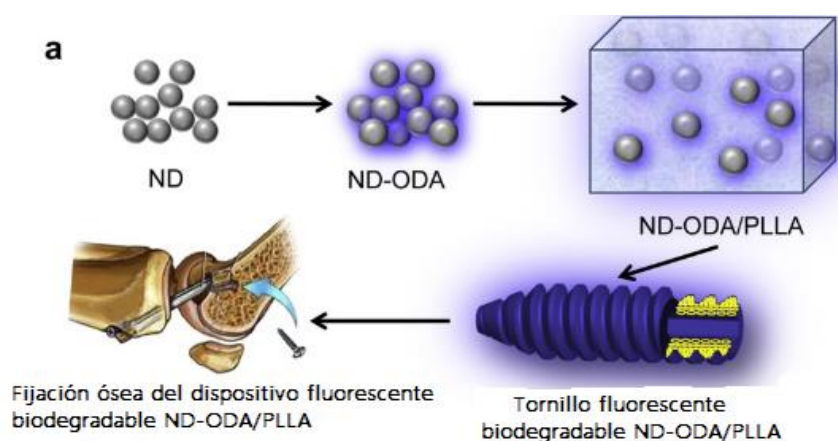
Al ser estructuras en cuya superficie pueden unirse diferentes moléculas, se han sugerido como una forma de tratamiento para distintas enfermedades óseas, habiéndose conseguido un efecto positivo en la proliferación y diferenciación de osteoblastos.

Uno de los estudios que se llevaron a cabo para probar la eficacia en la administración de fármacos con nanodiamantes para mejorar la actividad de las células óseas fue su conjugación con alendronato. Entre sus propiedades, explicadas anteriormente, destaca el ser un ligando de direccionamiento con alta afinidad por el hueso (Ryu et al., 2016) y su unión a la hidroxiapatita del material óseo. Asimismo, se observó que el complejo nanodiamantes-alendronato también podía unirse a los osteoblastos, aumentando así la expresión de la fosfatasa alcalina (Martel Estrada, 2018).

Otro enfoque en el que están presentes los nanodiamantes es en la ingeniería de tejidos, con el fin de crear construcciones artificiales para reparar o reemplazar tejidos dañados (Nunes-Pereira et al., 2017). El objetivo que se persigue con ello es el diseño de una construcción adecuada que posea una resistencia mecánica similar a la del hueso natural, buena biocompatibilidad y una biodegradabilidad que permita el reemplazo paulatino por el nuevo tejido. Uno de los polímeros más estudiados con este fin ha sido el ácido poli (L-láctico) (PLLA), ya que posee buenas propiedades de biocompatibilidad y biodegradabilidad. Sin embargo, el único inconveniente que presenta es su baja resistencia mecánica, el cual fue soslayado con la incorporación de los nanodiamantes en la matriz de PLLA (Shuai et al., 2019). A pesar de que esta combinación PLLA-nanodiamantes ofrecía ventajas como sistema nanotransportador, tuvo que abordarse un problema adicional, que fue la tendencia a la agregación de los nanodiamantes en presencia del PLLA, debido a que no tenían funcionalizada la superficie. Como solución se propuso la unión

covalente de octadecilamina (ODA) a la superficie del nanodiamante con el fin de lograr una dispersión uniforme (Zhang et al., 2011). En la Figura 14 se recoge un esquema de este diseño, mostrando además que, como característica adicional, la unión covalente de los nanodiamantes con ODA producen un compuesto fluorescente, lo cual facilita la monitorización una vez administrado (Chipaux et al., 2018).

Por todo lo comentado, los nanodiamantes aspiran a ser una gran opción tanto para la administración de fármacos dirigida al hueso como en la regeneración de tejidos, ambos con el fin de tratar enfermedades óseas.



**Figura 14.** Esquema ilustrativo de la fabricación y uso de ND-ODA/PLLA. ND: nanodiamantes. ODA: octadecilamina. PLLA: ácido poli (L-láctico) (Modificado de Zhang et al., 2011).

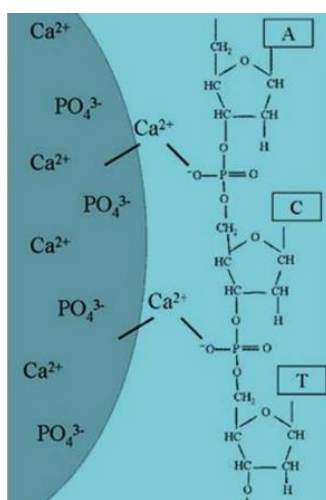
#### **4.1.5. Nanopartículas de fosfato de calcio**

Entre los sistemas nanoparticulares inorgánicos, adquieren especial énfasis las nanopartículas de fosfato de calcio (CaP), ya que son estructuras superiores a las mencionadas anteriormente en términos de biocompatibilidad y biodegradabilidad. Esto se debe a que el CaP es un componente que se encuentra de forma natural en el organismo, siendo el principal componente del esmalte óseo (Eliaz y Metoki, 2017). Además, debido a su similitud química, estructural y de tamaño con los componentes inorgánicos de los huesos naturales, las nanopartículas de CaP son perfectas para la regeneración ósea (Jeong et al., 2019).

En términos de biodegradabilidad, una de las principales preocupaciones de las nanopartículas biodegradables utilizadas como sistemas transportadores de fármacos, son los productos de degradación que generan, los cuales podrían afectar tanto al propio fármaco como al tejido en el que se encuentren. En el caso de las nanopartículas de CaP, los productos de degradación son los iones  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{PO}_4^{3-}$ , los cuales son propios del organismo (Olton et al., 2007). Además, debido a su naturaleza inorgánica, no requieren la acción enzimática para su degradación en el entorno

fisiológico, lo que representa una ventaja frente a otros sistemas de naturaleza orgánica o polimérica. Por todas estas propiedades y por considerarse un excelente sustituyente óseo, se considera que estas nanopartículas son adecuadas para aplicaciones de tratamiento óseo (Levingstone et al., 2019).

Una de las principales aplicaciones de las nanopartículas de CaP es la capacidad para transfectar intracelularmente genes así como silenciarlos mediante la utilización de ARN interferente (Schirrmann et al., 2019). La unión entre el transportador y las cadenas de ADN o ARN se produce a través de la interacción electrostática entre el  $\text{Ca}^{2+}$  del fosfato cálcico y los grupos fosfatos de la estructura de ADN o ARN, como se recoge a título de ejemplo en la Figura 15 (Yen et al., 2017). Sin embargo, una gran desventaja es la agregación espontánea de las nanopartículas, lo cual puede disminuir la eficacia de la transfección para aplicaciones en terapia génica. Como solución a este problema, Olton et al. (2007) propusieron variar la relación  $\text{Ca}/\text{PO}_4$ , ya que tanto las altas como las bajas concentraciones de fosfato hacen que la eficacia de transfección disminuya. De esta manera se estableció que el rango óptimo de concentraciones de fosfato fuera de 0.83 a 2.48 mM, siendo la concentración de Ca fija a 250 mM (Olton et al., 2007). En estas condiciones, numerosos estudios han revelado que la tasa de penetración en las membranas celulares y su eficacia de transfección puede ser hasta 25 veces mayor que la de las nanopartículas convencionales (Cai et al., 2007; Tekumo et al., 2016; Sokolova et al., 2018).



**Figura 15.** Esquema de la interacción de un ácido nucleico en la superficie de una nanopartícula CaP (Bose y Tarafder, 2012).

Una variante a este tipo de nanopartículas y que fue desarrollado en algunos estudios, fue la utilización de nanohidroxiapatita (nHA) como nanotransportador. Este compuesto, como se ha referido anteriormente, es un mineral de CaP y posee propiedades muy parecidas a las comentadas anteriormente referentes a las nanopartículas de CaP; por tanto, constituyen una

buena opción como método de transfección de genes. Se desarrollaron nHA con el fin de transportar genes para la formación ósea mediada por células madre. Esto dio como resultado un aumento significativo en la deposición de calcio (Cunniffe et al., 2010; Tan et al., 2019).

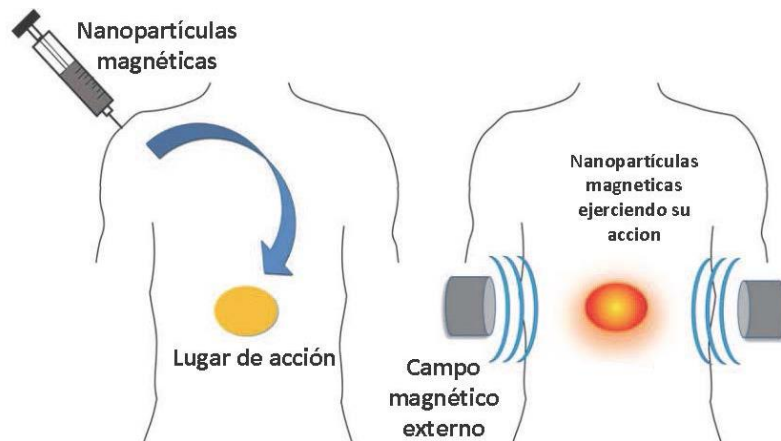
Aparte de genes, estas nanopartículas también pueden transportar diferentes tipos de fármacos y de tamaño molecular variable, debido a que presentan una elevada capacidad de adsorción, además de una elevada relación superficie/volumen (Chu et al., 2016; Paul y Sharma, 2020).

#### **4.1.6. Nanopartículas magnéticas**

Una clase importante dentro de las nanopartículas inorgánicas son las nanopartículas magnéticas, principalmente aquellas que tienen un diámetro inferior a 20 nm. Se trata de partículas que ofrecen nuevas oportunidades en diferentes campos, entre ellos, en la administración de fármacos en sitios específicos del organismo, ya que son fisiológicamente bien toleradas. Algunas de las nanopartículas magnéticas más estudiadas están constituidas principalmente por dos tipos de óxidos de hierro, en concreto  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  y  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ . Además, también se incluyen compuestos asociados a óxidos de hierro conocidos como nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro (SPION) (Ziarani et al., 2019).

Las nanopartículas magnéticas se han empleado principalmente para mejorar la calidad de la resonancia magnética (MRI) y en distintas aplicaciones biomédicas. Para estas últimas, como es bien sabido, se requiere que las partículas sean monodispersas con el fin de que cada partícula individual mantenga sus propiedades para una biodistribución y eliminación controladas. En este sentido, tanto  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  y  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  son de gran interés ya que no se agregan después de la exposición a un campo magnético (Ayubi et al., 2019).

Al tener propiedades magnéticas, estas partículas tienen la capacidad de poder ser controladas bajo un campo magnético externo, y, por tanto, ser atraídas hacia el sitio elegido para ejercer su acción (Figura 16). Pueden administrarse al organismo, bien mediante inyección por vía intravenosa para ser transportadas a la zona de interés a través del torrente sanguíneo, o bien pueden ser directamente inyectadas en la región de interés cuando lo requiera el tratamiento (Subramanian et al., 2019).



**Figura 16.** Manipulación bajo campo magnético externo de las nanopartículas magnéticas (modificado de Moradiya et al., 2019).

Uno de los principales problemas al administrar estas partículas en el torrente sanguíneo es que sufren un proceso conocido como opsonización, es decir, son recubiertas por componentes propios de la circulación. Esto hace que sean reconocidos por el sistema retículo endotelial (RES) para posteriormente ser eliminadas. Por tanto, para evitar este proceso, es necesaria la modificación de su superficie con el fin de mantenerlas estables frente al RES y continúen siendo biocompatibles y no tóxicas (Babincová et al., 2000).

Hay que destacar que las nanopartículas cuya superficie es mayoritariamente hidrófoba se recubren de manera eficaz por materiales del plasma, por lo que son eliminadas rápidamente del organismo. Sin embargo, aquellas partículas que son hidrófilas no son tan afines a este proceso de recubrimiento, por lo que serán eliminadas más lentamente. Esto ha sido empleado como estrategia para evadir al RES mediante el recubrimiento de las nanopartículas magnéticas con polímeros hidrófilos como pueden ser derivados de dextrano, polietilenglicol (PEG) y óxido de polietileno (PEO) (Alphandéry, 2019). Por otro lado, la capacidad de las nanopartículas magnéticas para concentrarse en el lugar específico seleccionado dependerá tanto del flujo sanguíneo como de la intensidad del campo magnético. Diversos estudios demuestran que la mayoría de los campos magnéticos actualmente disponibles para la manipulación de estas nanopartículas son efectivos incluso en contra del flujo de circulación sanguínea (Hedayatnasab et al., 2017; Moradiya et al., 2019) .

En los últimos años se ha propuesto como estrategia el uso de SPION, comentado anteriormente, para tratar enfermedades óseas. La idea consiste en la conjugación de SPION con moléculas de fármacos específicos dirigidos a sitios concretos del organismo, al estar direccionadas con un campo magnético externo (Geilich et al., 2017). Con esta estrategia se conjugaron las nanopartículas tanto con factores de crecimiento óseo como con fármacos

empleados en el tratamiento de enfermedades óseas. Estudios anteriores revelaron la capacidad de las nanopartículas magnéticas de ser recubiertas con CaP, consiguiendo un aumento en la proliferación de los osteoblastos, sin perder sus propiedades magnéticas (Xia et al., 2018).

## 4.2. NANOPARTÍCULAS ORGÁNICAS

Las nanopartículas orgánicas están compuestas principalmente por dos tipos de materiales, polímeros y lípidos. Este tipo de nanopartículas ofrecen distintas ventajas con respecto a otros tipos de nanopartículas entre las que se incluyen facilidad de encapsulación, biodegradabilidad, y posibilidad de conseguir una liberación sostenida y direccionar su acción a lugares concretos (Mitragotri et al., 2015). En las últimas décadas, las nanopartículas orgánicas se han venido investigando ampliamente debido a su alto potencial en diversas aplicaciones; por ello, se han empleado como estructuras para la elaboración de sistemas de liberación dirigida de fármacos (Masood, 2016).

En las siguientes líneas se explican detenidamente algunos tipos y ejemplos de este tipo de nanopartículas, las cuales tienen un futuro prometedor en la administración de fármacos para la regeneración ósea en el tratamiento de la osteoartritis.

### 4.2.1. Nanopartículas de quitosano

El quitosano es un polisacárido biodegradable formado por unidades repetidas de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina, unidas mediante enlaces glucosídicos (Figura 17). Cada unidad desacetilada de quitosano posee un grupo amino primario, lo que le permite ser soluble en medios ácidos. Asimismo, en el organismo, puede ser digerido por lisozimas o quitinasas (Choi et al., 2016), por lo que su citotoxicidad es muy baja.

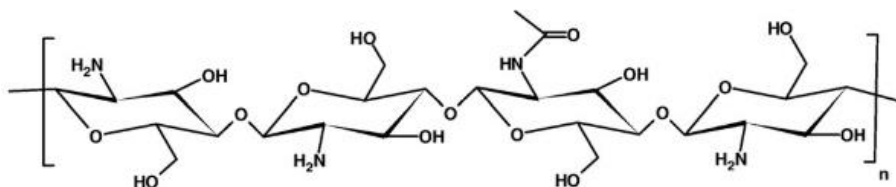
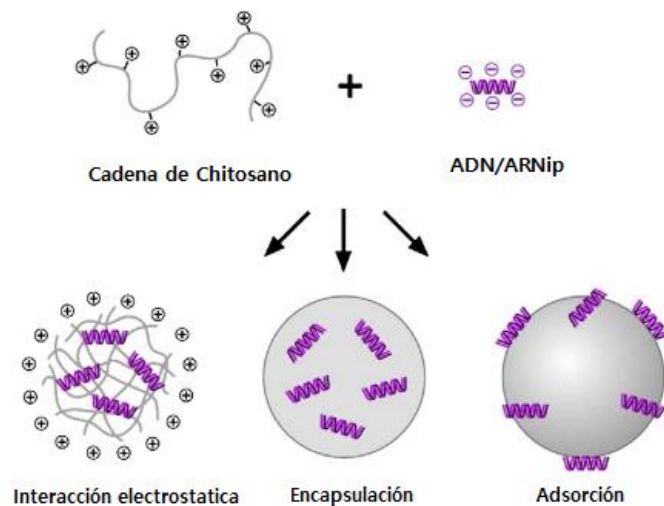


Figura 17. Estructura química del quitosano (Mao et al., 2010).

Se trata de un material ampliamente estudiado como excipiente en la formulación de medicamentos. Actualmente se ha propuesto como vector no viral para la administración de genes, al ser más seguro que otros vectores previamente investigados (Baghdan et al., 2018). Como transportador de genes, se ha determinado que tiene una alta eficacia de transfección, la cual se ve influenciada por diversos factores, como el peso molecular del polímero, la

estequiometría en el complejo basada en chitosano/ADN en relación a los grupos amino/fosfato (N:P), la concentración sérica y el pH del medio donde se produce la transfección (Huang et al., 2005). En cuanto a la estequiometría, se ha demostrado que una relación N:P de 60:1 presentó una mayor eficacia de transfección que aquellos sistemas preparados con una relación 2,4:1. Se sugiere que esta mayor eficacia se debe a que concentraciones más elevadas de polímero en el complejo podrían facilitar la absorción por parte de la célula (Layek y Singh, 2017).

La asociación del chitosano con material genético también se ha estudiado con ADN o ARN de interferencia (ARNip), aprovechando las propiedades catiónicas que posee el esqueleto de este polímero. Las diferentes formas de disposición de dichas estructuras moleculares en el polímero se recogen de forma esquemática en la Figura 18.



**Figura 18.** Diferentes mecanismos para la preparación de nanopartículas de chitosano y ADN/ARNip (modificado de Mao et al., 2010).

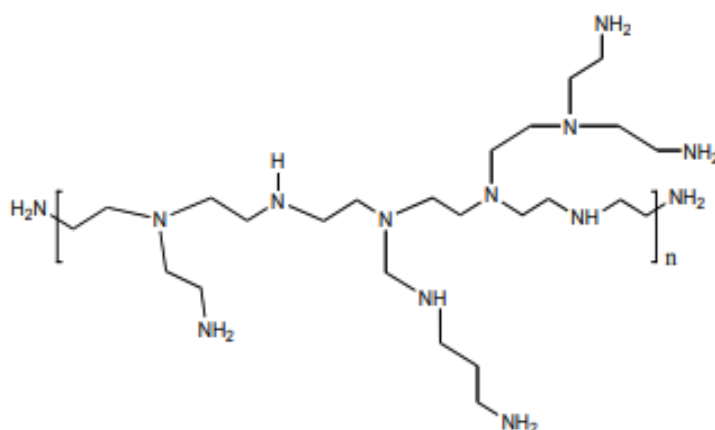
El chitosano (CS), al estar constituido por aminas primarias en su estructura, cuando se encuentra en un medio con un pH inferior al valor de su pKa, las aminas se ionizan positivamente, interaccionando electrostáticamente con las cargas negativas de ADN/ARNip. Dicha interacción lleva a la formación de complejos de tamaño nanométrico (Mao et al., 2010).

Además, el ADN/ARNip puede ser encapsulado en una matriz de chitosano, lo cual proporciona una protección frente a la degradación del material genético por las nucleasas. Esta encapsulación puede conllevar dificultades cuando el ADN/ARNip tenga que ser liberado una vez que llega al sitio de acción, lo cual podría solucionarse ajustando adecuadamente los parámetros de N:P en la formulación de la nanopartícula.



Por último, se estudió la adsorción del material genético en la superficie de nanopartículas de quitosano aprovechando las interacciones electrostáticas comentadas anteriormente, quedando así el material genético expuesto en la cara externa de la partícula.

A pesar de que se mejora la capacidad de la nanopartícula para ser absorbida por la célula al modificar la estequiometría N:P, los autores han demostrado que no llega a ser suficiente para conseguir el efecto deseado. Por ello, una de las estrategias analizadas para intentar solucionar el problema ha sido la combinación de las nanopartículas de quitosano con polietilenimina (PEI). PEI es un polímero sintético formado por la polimerización de monómeros de aziridina (Figura 19) (Hao et al., 2019). Las unidades repetitivas de etilimina son las responsables de la alta solubilidad acuosa de este polímero.

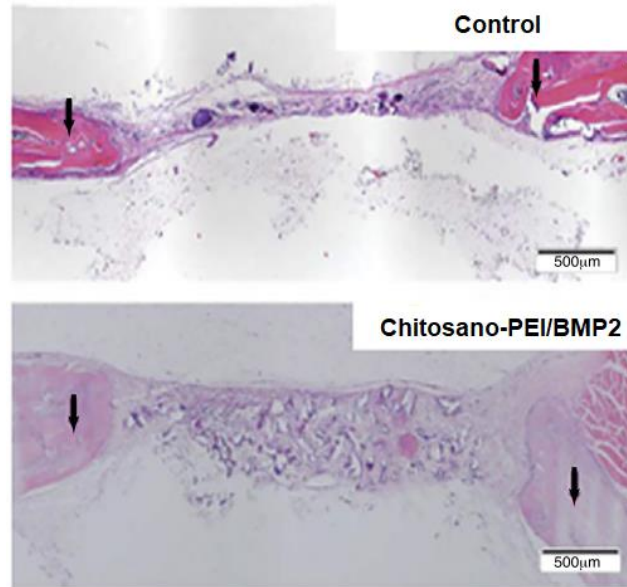


**Figura 19.** Estructura química de polietilenimina (PEI) (Hao et al., 2019).

Se trata de uno de los vectores poliméricos genéticos más potentes y eso es debido a su capacidad de amortiguación de pH, lo que se conoce como “efecto de esponja protónica”. Esto se debe a que cuando el pH endosómico se vuelve ácido, la PEI se hincha absorbiendo los protones, protegiendo así a los ácidos nucleicos de la degradación. Esta propiedad única de absorber protones por PEI protege el complejo de ácido nucleico basado en PEI de la degradación lisosomal y mejora su eficacia de transfección (Pandey y Sawant, 2016; Zhao et al., 2016). Sin embargo, como desventaja se encuentra su citotoxicidad. Para superar esta limitación se propuso disminuir su peso molecular, que conseguía reducir la toxicidad, pero también se vio afectada su eficacia de transfección. Hu (2014) sugirió que la proporción óptima para lograr baja citotoxicidad y una eficacia de transfección buena fuera de 20:1 (CS:PEI) (Hu, 2014).

Estas formulaciones de quitosano han sido aplicadas en el tratamiento de enfermedades óseas. Zhao et al. (2016) combinaron nanopartículas de CS-PEI con el gen humano BMP2 (hBMP-2), el cual es un factor de crecimiento muy importante en el desarrollo del hueso ya que participa en el proceso de regeneración ósea, induciendo la diferenciación osteogénica de las células

mesenquimales. Para el experimento, el complejo CS-PEI/hBMP-2 fue adsorbido en una esponja de gelatina para posteriormente ser colocado en el área osteoartroica en forma de implantes (Zhao et al., 2016). El resultado del estudio concluyó que estas nanopartículas chitosano-PEI/BMP2 promovieron una mayor formación ósea en 12 semanas, en comparación con el grupo control, como se aprecia en la Figura 20 (Cheng et al., 2017).



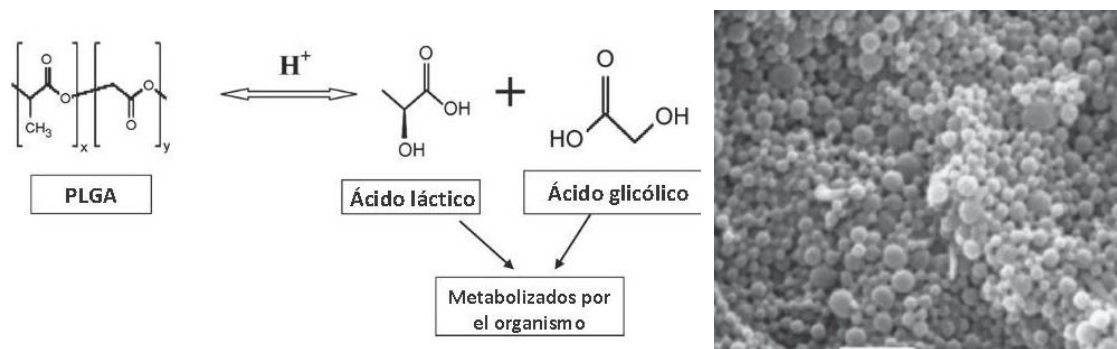
**Figura 20.** Imagen del área del defecto óseo donde se compara grupo control con grupo tras la administración de nanopartículas de CS-PEI/BMP2 para regeneración ósea (modificado de Cheng et al., 2017).

Otra variante del estudio surgió al incorporar nanopartículas de chitosano con BMP2 en un hidrogel de gelatina. Este hidrogel se caracteriza por no ser citotóxico, poseer propiedades elásticas y estabilidad térmica. El objetivo de este sistema era conseguir una liberación prolongada de BMP2, ya que una liberación ineficaz podía provocar inflamación crónica. Mediante este sistema, se conseguía un aporte de BMP2 durante más de 42 días, aumentando significativamente la formación del hueso a las dos semanas desde el comienzo del tratamiento (Cao et al., 2014).

#### **4.2.2. Nanopartículas de PLGA**

El ácido poli[L-láctico-co-glicólico] (PLGA) constituye uno de los polímeros más ampliamente utilizados en la administración dirigida de fármacos. Ello se debe a su baja toxicidad sistémica, ya que cuando es hidrolizado por diversas enzimas del organismo, los metabolitos resultantes, ácido láctico y ácido glicólico, son biodegradables (Kumari et al., 2010) (Figura 21).

Además, se trata de estructuras fácilmente funcionalizables, de manera que se puede modular de forma relativamente fácil la cinética de liberación de los fármacos modificando la masa molecular, la hidrofilia/carga superficial, los grupos funcionales libres así como la relación de copolímero entre ácido glicólico y láctico (Vert et al., 1994; Mir et al., 2017; Martins et al., 2018).



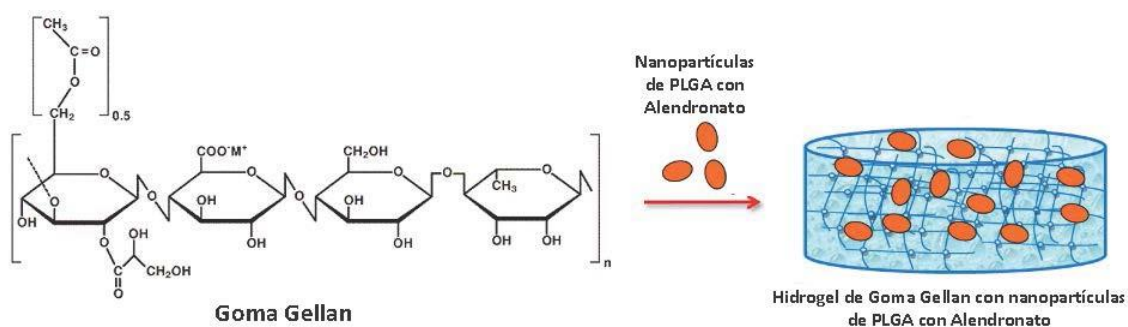
**Figura 21.** Esquema de la hidrólisis e imagen de nanopartículas de ácido poli[láctico-co-glicólico] (Yang y Webster, 2009).

Uno de los problemas que presentan las nanopartículas elaboradas con este polímero es su naturaleza ácida, la cual no es compatible con muchos fármacos o moléculas activas. Con el fin de minimizar esta limitación, se han propuesto mezclas de PLGA con otros materiales como alginato (Lin et al., 2017), quitosano (Taghavi et al., 2017), pectina (Kumari et al., 2010), alcohol polivinílico (Sharma et al., 2015), entre otros.

Este tipo de nanopartículas ha sido empleado también para el tratamiento de enfermedades óseas. Las moléculas activas encapsuladas en ellas han sido de naturaleza diversa, desde hormonas y proteínas relacionadas con el hueso, como la hormona paratiroidea (PTH) (Wojda y Donahue, 2018) y el gen BMP-2 (Castillo-Santaella et al., 2019) respectivamente, hasta fármacos antirresortivos, como alendronato (Wang et al., 2016). La encapsulación de estos compuestos en esta estructura matricial proporciona protección frente a la degradación enzimática, manteniendo su integridad y actividad (Danhier et al., 2012).

Como se ha comentado anteriormente, la superficie de estas nanopartículas es fácilmente modificable. Uno de los cambios que se propuso con el fin de que la formulación fuera dirigida al hueso fue recubrir estas nanopartículas con ácido hialurónico. Con esto se conseguiría una mejor interacción entre los condrocitos y las nanopartículas de PLGA, ya que el ácido hialurónico es un polisacárido natural que se encuentra presente en el cartílago. Los resultados de diversos estudios demostraron que estas nanopartículas fueron captadas tanto por condrocitos como por sinoviocitos gracias a la cubierta de ácido hialurónico (Yang y Webster, 2009; Martins et al., 2018).

Una de las variantes que se han desarrollado empleando el PLGA como polímero formador de las nanopartículas consistió en la formulación de un hidrogel de goma gellan (Figura 22) (Posadowska et al., 2015), con el fin de obtener una matriz biodegradable que permitiera administrar fármacos en el sitio de inyección durante un periodo de tiempo prolongado. A este hidrogel se le incorporó alendronato, el cual fue liberando durante un periodo de 25 días (Cheng et al., 2017).



**Figura 22.** Formación del hidrogel de goma Gellan con nanopartículas de PLGA con alendronato (modificado de Pacelli et al., 2016)

La copolimerización ha sido otra estrategia empleada con estas nanopartículas. En concreto, la utilización de polietilenglicol (PEG) copolimerizado con PLGA para aumentar los tiempos de permanencia de las nanopartículas en el torrente circulatorio y protegerlas de diversos agentes propios del organismo hasta llegar a su sitio de acción permitió mejorar el transporte de diversos fármacos, como etoricoxib (Liu et al., 2019) o kartogenina (Wang et al., 2019).

Por tanto, como sugieren los estudios analizados, las nanopartículas de PLGA constituyen una opción prometedora para conseguir una liberación sostenida y controlada, tanto espacial como temporal, de los factores de crecimientos necesarios para el crecimiento y diferenciación celular.

#### **4.2.3. Nanopartículas lipídicas**

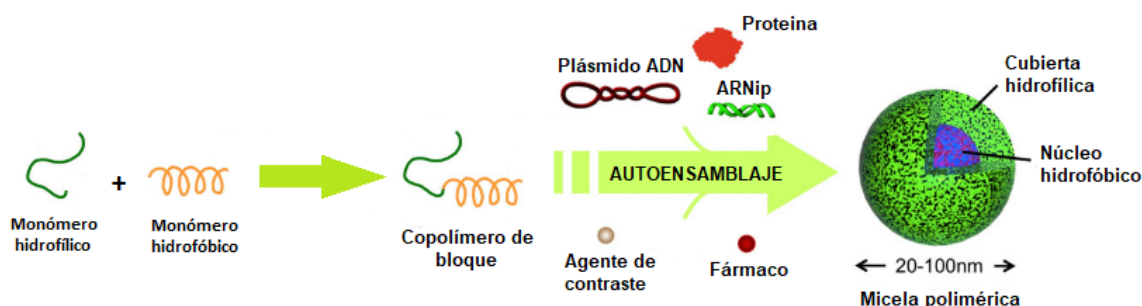
Las nanopartículas lipídicas comprenden un grupo heterogéneo de nanotransportadores. Una de las principales ventajas que ofrecen frente a otros tipos de sistemas transportadores de fármacos es su gran biocompatibilidad y versatilidad, estabilidad cinética y física, citotoxicidad baja, morfología variada, modulación de la liberación de fármacos y amplio espectro de aplicación (Battaglia y Gallarate, 2012). Además, son sistemas fácilmente escalables y se pueden administrar por diferentes vías en función del objetivo terapéutico. Así, por ejemplo, por vía oral, los sistemas lipídicos de administración de fármacos son formulaciones prometedoras debido a que los lípidos son potenciadores de la absorción oral de fármacos y pueden

desarrollarse en una gran variedad de tamaños, desde micro hasta nano, lo que puede aumentar la absorción en el entorno hidrófilo del tracto gastrointestinal (Chakraborty et al., 2009).

En los últimos años, estos sistemas lipídicos han generado gran interés en el tratamiento de trastornos óseos. A continuación, se analizarán algunos de los resultados más atractivos de ellos para el tratamiento de la osteoartritis.

**4.2.3.1. Micelas poliméricas.** Las micelas poliméricas son estructuras formadas por copolímeros de bloques anfifílicos que se organizan de forma específica cuando se encuentran en soluciones acuosas, dando lugar a agregados autoensamblables como resultado de las interacciones hidrofóbicas (Aliabadi y Lavasanifar, 2006).

Por su parte, los copolímeros de bloque están constituidos por unidades de monómeros hidrófilos e hidrofóbicos que, cuando se encuentran en solución acuosa dan lugar a estructuras que se pueden dividir en dos regiones diferenciadas: una cubierta externa hidrofílica compuesta por las regiones polares, la cual se encuentra en contacto con la solución acuosa, y un núcleo hidrofóbico, compuesto por las regiones no polares. De esta manera, el núcleo hidrofóbico es el lugar destinado para alojar fármacos, proteínas, plásmidos, entre otros, que posteriormente serán transportados a un lugar concreto del organismo. La unión del fármaco en el núcleo se debe a interacciones hidrofóbicas o bien, directamente a enlaces covalentes con el dominio hidrofóbico. Generalmente, los fármacos empleados son de naturaleza lipófila, con lo cual, al ser encapsulados en las micelas, se consigue un aumento de su solubilidad en agua y biodisponibilidad, así como protección de las proteínas o ácidos nucleicos incorporados frente a la degradación (Miyata et al., 2011). En la Figura 23 se recoge un esquema del proceso de encapsulación de los activos hasta obtener la micela polimérica.

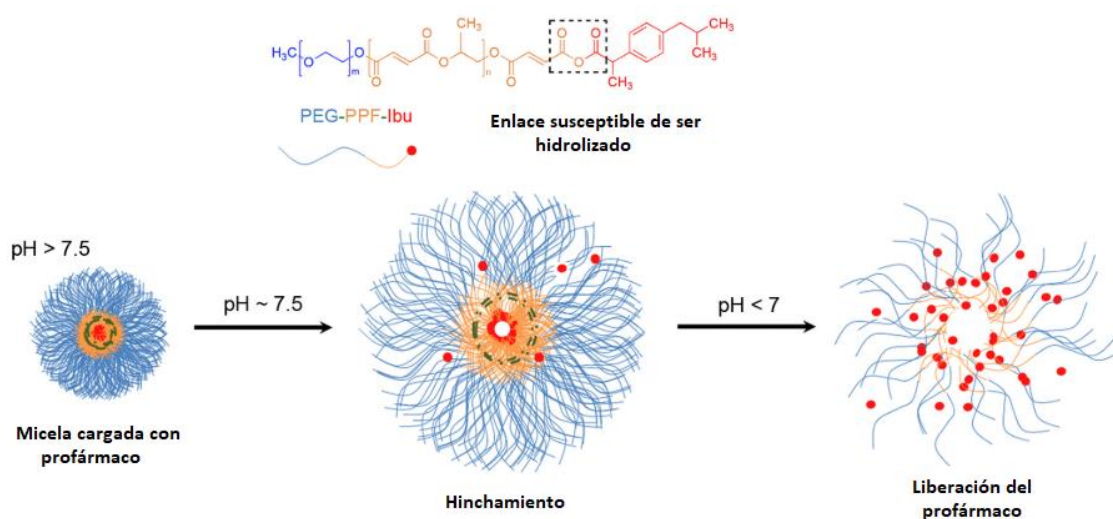


**Figura 23.** Preparación de micelas poliméricas mediante autoensamblaje de copolímeros de bloque y fármacos (modificado de Miyata et al., 2011).

La incorporación de fármacos en micelas poliméricas para el tratamiento de la osteoartritis lo que persigue es aumentar el tiempo de exposición de estos en el espacio sinovial y evitar su

aclaramiento precoz por los fagocitos. Así mismo, con la administración de las formulaciones por vía intraarticular se consigue que el fármaco experimente una liberación sostenida durante varios días (Saadat et al., 2015; González-Rodríguez et al., 2017).

Partiendo de esta base, se han ido diseñando diferentes propuestas con el propósito de aumentar la eficacia del fármaco en el tratamiento de la osteoartritis. Una de ellas fue el diseño de micelas poliméricas para profármacos que permitieran una respuesta pH dependiente, con el fin de liberar el fármaco en función de las condiciones de pH del medio. Para ello, se conjugó ibuprofeno a un copolímero anfifílico, formado por polietilenglicol (PEG) y fumarato de polipropileno (PPF), cuyos enlaces lábiles confieren características de liberación del fármaco sensibles al pH en los tejidos inflamados por la osteoartritis (Figura 24) (Seetharaman et al., 2017).



**Figura 24.** Representación esquemática de la liberación del profármaco de la micela polimérica (modificado de Seetharaman et al., 2017).

Otra propuesta fue modificar estos sistemas poliméricos mediante el anclaje de restos de catecol a polímeros anfifílicos, aumentando así la estabilidad frente a la oxidación (Hasegawa et al., 2015). Se han sintetizado formulaciones micelares en las que se encapsulan moléculas antioxidantes como la curcumina, la cual es altamente lipofílica. Su formulación en este tipo de sistemas lipídicos se convierte en óptimo para el transporte de este tipo de fármacos ya que el núcleo hidrofóbico aseguraría la carga efectiva de curcumina (Figura 25) (Yoncheva et al., 2016).



**Figura 25.** Esquema proceso de liberación de la curcumina y acción en la articulación osteoarthritica (Modificado de Kang et al., 2019).

Por todo lo comentando, las micelas poliméricas presentan un futuro prometedor como sistemas nanotransportadores, gracias a sus interesantes propiedades y a su gran versatilidad de contener agentes terapéuticos de tan diversa naturaleza (Kang et al., 2019).

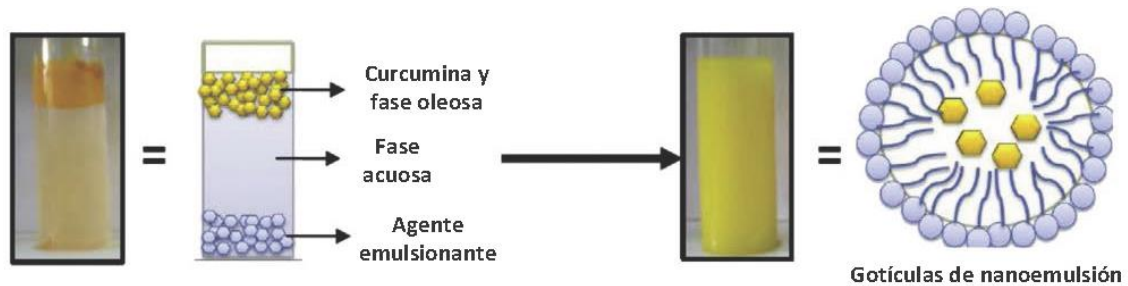
**4.2.3.2. Nanoemulsiones.** Las nanoemulsiones son sistemas bifásicos constituidos por una fase acuosa y otra oleosa, con un tamaño de gota del orden de 100 nm. La adición en la mezcla de un agente emulsionante es indispensable para la formación de gotas de pequeño tamaño, con el fin de disminuir la tensión interfacial; además, este compuesto también tendría función estabilizante ya que disminuiría las interacciones electrostáticas (Jaiswal et al., 2015). Estos sistemas dispersos se caracterizan por su estabilidad cinética, buenas propiedades reológicas, elevada área superficial, fácil preparación, no toxicidad y facilidad de escalado (Peña Alvarez et al., 2014).

En las últimas décadas, las nanoemulsiones han ganado visibilidad como sistemas de administración de fármacos por diferentes vías. Por una parte, se aprovecha la naturaleza lipofílica de las nanoemulsiones para solvatar fármacos insolubles en agua formulando soluciones acuosas que son fácilmente administrables al paciente. Por otra parte, la administración tópica de nanoemulsiones O/W facilita la solubilización de fármacos hidrofóbicos en la fase oleosa (fase dispersa), mientras que la fase continua ofrece características favorables para la piel. Diversos estudios han demostrado que gracias al tamaño relativamente pequeño de las gotículas y al mayor potencial Z de la formulación, se obtuvieron mejores datos de efectividad de tratamiento con fármacos hidrofóbicos administrados bajo esta forma, que con otras formulaciones de los mismos, como por ejemplo suspensiones (Tagne et al., 2008).

Se ha investigado la posibilidad de mejorar la acción antioxidante de compuestos antioxidantes, como la curcumina, mediante su incorporación en nanoemulsiones (Figura 26). Además, estas formulaciones, cuando se administran por vía tópica, se enriquecieron con aceite de emú con el



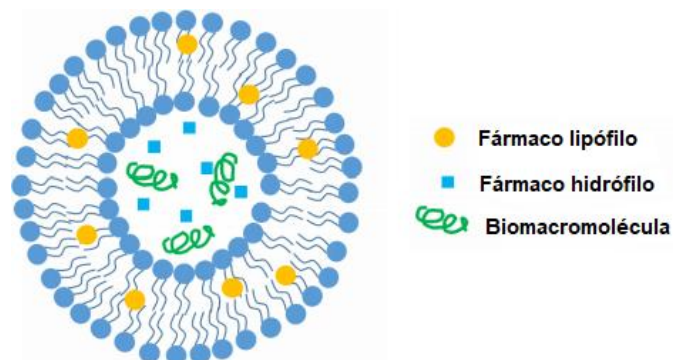
objetivo de resolver los problemas de permeación de la curcumina. La administración tópica de esta formulación evitó además el metabolismo de primer paso aumentando así la capacidad antioxidante, analgésica y antiinflamatoria del fármaco en la articulación, mejorando así la sintomatología de la osteoartritis (Jeengar et al., 2016).



**Figura 26.** Metodología de preparación de nanoemulsión encapsulada con curcumina (modificado de Sari et al., 2015).

En general, se puede decir que todas las formulaciones de nanoemulsiones pueden considerarse efectivas y seguras, consiguiendo aumentar la biodisponibilidad de los fármacos.

**4.2.3.3. Liposomas.** Los liposomas son vesículas lipídicas esféricas constituidas por una o varias bicapas de fosfolípidos que se autoensamblan encerrando en su interior uno o varios espacios acuosos. Este tipo de vesículas lipídicas son de las más utilizadas en el tratamiento de la osteoartritis como sistemas de administración de fármacos ya que se caracterizan por ser biodegradables, poco tóxicos y biocompatibles (Daraee et al., 2016). Se trata de sistemas muy versátiles ya que pueden transportar tanto compuestos hidrófilos, alojados en el núcleo acuoso, como hidrófobos, contenidos en la bicapa lipídica (Figura 27).

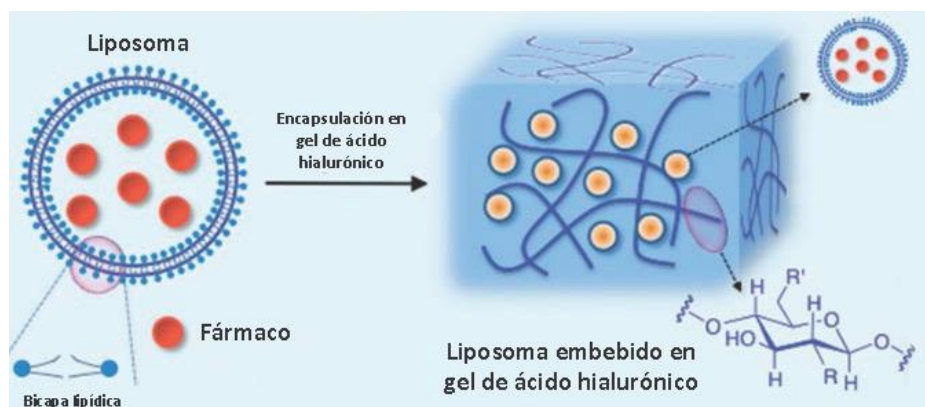


**Figura 27.** Liposoma como sistema de administración de fármacos (modificado de He et al., 2019).

Los liposomas han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento local de diversos tipos de enfermedades articulares, entre ellas, la osteoartritis. Ello se debe a que son capaces de retener fármacos en la cavidad sinovial gracias a su pequeño tamaño, carga superficial, composición y estabilidad en el líquido sinovial (González-Rodríguez y Rabasco, 2011).



Unos de los fármacos más empleados en el tratamiento de la osteoartritis es celecoxib. Se trata de un inhibidor de la COX2 con acción antiinflamatoria, categorizado como tratamiento de elección debido a sus bajos efectos gastrointestinales. Sin embargo, como es bien sabido, su uso crónico y la utilización de dosis altas del mismo pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares graves (Solomon et al., 2005). Con el fin de evitar estos efectos gástricos y cardiovasculares, se desarrollaron formulaciones de liposomas cargados de celecoxib y embebidos en un gel de ácido hialurónico (Figura 28). De esta manera, se consiguieron perfiles de liberación sostenida y prolongada del fármaco, mejorando la eficacia en el control del dolor y la protección del cartílago. Además, al ser administrado de forma intravascular, puede conducir a una disminución del riesgo de sufrir efectos cardiovasculares adversos, ya que se minimiza la dosis y el tiempo de exposición del fármaco (Kang y Im, 2014).



**Figura 28.** Esquematación del mecanismo de encapsulación de liposomas en hidrogel de ácido hialurónico (modificado de Grijalvo et al., 2016).

Otros estudios han demostrado que los liposomas cargados de curcumina para el tratamiento de la osteoartritis han mostrado menor citotoxicidad y alta captación celular, en comparación con la administración de fármaco libre (Yeh et al., 2015). El liposoma, como sistema nanotransportador del fármaco, actúa protegiendo a la curcumina de la degradación cuando se expone a radicales libres. En este estudio se determinó que las formulaciones liposomales de curcumina se pueden emplear en administración intraarticular ya que mejoran las propiedades de solubilidad del fármaco y disminuyen su aclaramiento del organismo. Además, se ha demostrado que las formulaciones con curcumina reducen la expresión de citocinas proinflamatorias en la cavidad sinovial (Kou et al., 2019).

Con el fin de conseguir mayor efectividad de estos sistemas, también se formularon liposomas magnéticos. Estos se fabrican combinando compuestos magnéticos, como óxidos de hierro, con fosfolípidos (Yang y Webster, 2009). En un estudio se investigaron estos nanosistemas como

portadores del gen BMP2 con el fin de conseguir la regeneración ósea. Se demostró que con una única aplicación tópica de liposomas magnéticos con una dosis efectiva de BMP2 y mediante la implantación de imanes en el sitio diana, se promovió eficazmente la formación de hueso nuevo (Li et al., 2020). Otro fármaco que se encapsuló en estos liposomas magnéticos fue curcumina, con el objetivo de mejorar su biodisponibilidad en los sitios diana y no solo mantener sus propiedades antioxidantes, sino aumentarlas gracias al efecto sinérgico de estas nanopartículas y el fármaco.

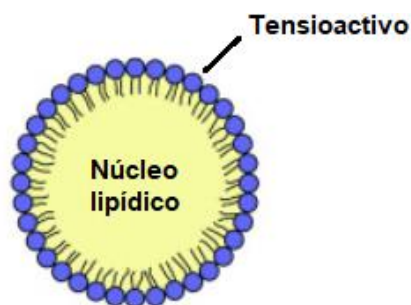
Estudios relativamente recientes han demostrado la capacidad de los liposomas como transportadores de material genético para la regeneración ósea. En la Tabla 3 se recogen algunas de las ventajas de los liposomas como sistemas portadores de genes.

<b>Ventajas que ofrecen los liposomas en la administración de genes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Posibilidad de formación de complejos con moléculas cargadas positiva y negativamente</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Protección del ADN</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Posibilidad de transportar grandes fragmentos de ADN</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Posibilidad de dirigirse a células o tejidos específicos</li> </ul>

**Tabla 3.** Ventajas de los liposomas como sistemas portadores de genes.

Uno de los estudios que se llevaron a cabo fue la administración del gen que expresa la Interleucina 1RA (IL-1RA). Se trata de una proteína secretada por diferentes tipos de células que inhibe de forma natural a la IL-1, modulando así la respuesta inflamatoria (Agarwal et al., 2016). Estudios previos en los cuales se administró este gen de forma libre en la articulación no fueron efectivos debido al rápido aclaramiento de la proteína. Sin embargo, la administración en liposomas consiguió aumentar considerablemente la permanencia de la proteína en la articulación, aliviando así el dolor e inflamación (Madry y Cucchiari, 2016).

**4.2.3.4. Nanopartículas sólidas lipídicas.** Las nanopartículas sólidas lipídicas (NSL) son sistemas transportadores coloidales formados por un núcleo lipídico rodeado de una cubierta externa de tensioactivo anfifílico, lo que da como resultado una superficie hidrofílica con un núcleo hidrofóbico (Figura 29). Se caracterizan por ser biocompatibles, no tóxicas, potenciadoras de la permeación, estables, fáciles de escalar y aptas para diferentes vías de administración (parenteral, oral, dérmica, oftálmica, pulmonar, rectal) (Lingayat et al., 2017).



**Figura 29.** Representación esquemática de la estructura de nanopartículas sólidas lipídicas (modificado de Kammari y Das, 2017).

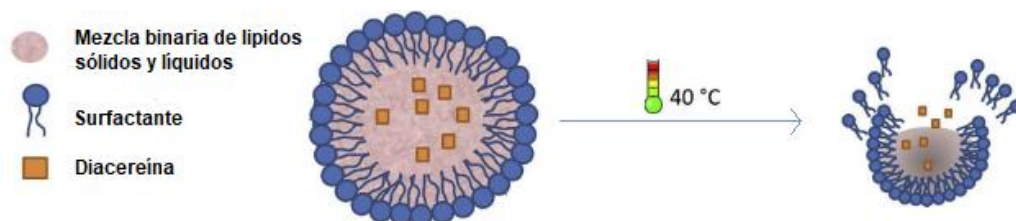
A la hora de incorporar fármacos, las NSL pueden hacerlo tanto en la cubierta externa como en el núcleo lipídico. Al hacerlo en la cubierta externa, lo que se consigue es una liberación rápida del fármaco, lo que se conoce como efecto explosión (*burst effect*). Sin embargo, cuando se encapsulan en el núcleo lipídico, se aumenta el control sobre la cinética de liberación del fármaco, consiguiendo así una liberación más prolongada. Diversos estudios han demostrado que el uso de una matriz sólida en lugar de una líquida puede ralentizar la degradación de los lípidos, permitiendo así, además, una liberación más sostenida del fármaco encapsulado. Por otra parte, los fármacos que se incorporen en el núcleo estarán protegidos frente a aquellos procesos de degradación a los que sean sensibles en el organismo, consiguiendo así una mayor biodisponibilidad en el lugar de acción (Geszke-Moritz y Moritz, 2016).

Son pocos los estudios que tratan sobre las NLS para administración oral. En uno de ellos, se desarrollaron preparaciones de NLS utilizando Tween® 80 en un porcentaje bastante alto (seis veces mayor que la fase lipídica). Aunque los resultados revelaron una mejora significativa de la biodisponibilidad de curcumina, esa cantidad de tensioactivo no era aceptable desde el punto de vista toxicológico (Kakkar et al., 2011). Por ello, posteriormente, se modificó su cantidad hasta niveles adecuados para la administración oral. A esta nueva formulación se le realizaron diferentes ensayos, cuyos resultados confirmaron que los NLS ofrecen un sistema de administración prometedor para la curcumina vía oral ya que el aumento de la biodisponibilidad en el lugar de acción se mantuvo (Righeschi et al., 2016). Por otro lado, también se observó que las NLS mejoraban los efectos antioxidantes de resveratrol y curcumina cuando se administraron conjuntamente (Coradini et al., 2014).

Aparte de encapsular fármacos para ejercer su acción en el sitio diana, también se demostró que, al ser modificadas las NLS con condroitín sulfato, el efecto en la articulación fue mayor. El condroitín sulfato es un polisacárido compuesto de unidades repetidas de disacáridos en los que el ácido D-glucurónico y la N-acetilgalactosamina están unidos por enlaces  $\beta$ -1,4-glicosídicos. Se

trata de uno de los componentes más importantes de la matriz extracelular del cartílago y se ha utilizado ampliamente como uno de los principales fármacos para el tratamiento del dolor articular (Sun et al., 2018). La presencia de condroitín sulfato en la formulación contribuye a aumentar sus niveles reducidos en los lugares de lesión osteoartítica. Con este objetivo se investigó la encapsulación del fármaco diacereína en NLS modificadas con condroitín sulfato, las cuales han resultado tener un efecto sinérgico en el tratamiento de la osteoartritis (Jain et al., 2014).

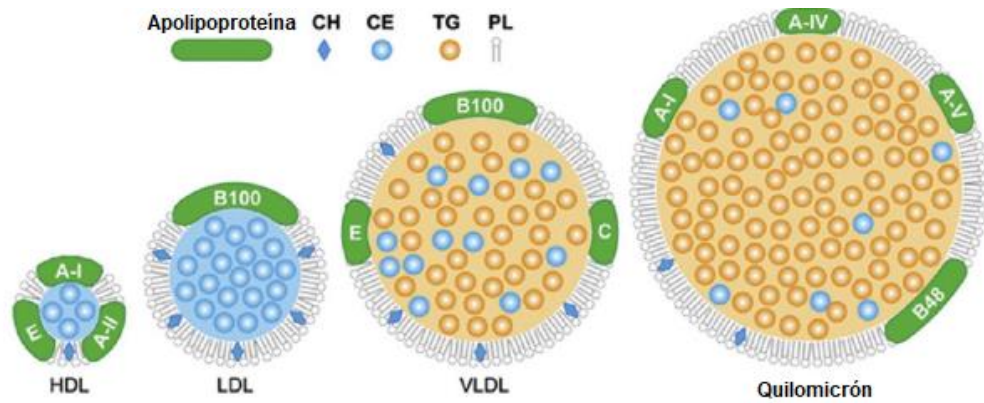
Un efecto de la osteoartritis que fue aprovechado para estos sistemas transportadores de fármacos fue la hipertemia local que se produce. Así, se formularon NLS con lípidos sólidos y líquidos que experimentan una transición de fase sólido-líquido a temperaturas superiores a 39 °C. Se utilizó el fármaco diacereína y se observó una liberación sostenida del fármaco hasta 72 horas (Figura 30) (Geszke-Moritz y Moritz, 2016; González-Rodríguez et al., 2017).



**Figura 30.** Representación esquemática de NLS termosensibles, cargados de diacereína como sistema de administración de fármacos (modificado de Geszke-Moritz y Moritz, 2016).

**4.2.3.5. Lipoproteínas.** Las lipoproteínas son moléculas cuya estructura está formada por un núcleo, compuesto por triglicéridos y ésteres de colesterol, y una cubierta, cuya composición principal son fosfolípidos. En estos fosfolípidos se incrustan unas proteínas anfipáticas denominadas apolipoproteínas.

Los diferentes tipos de lipoproteínas difieren en su tamaño, composición lipídica, apolipoproteínas presentes, función y densidad. De esta manera podemos clasificarlas en: quilomicrones, VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), LDL (lipoproteína de baja densidad), IDL (lipoproteína de densidad intermedia) y HDL (lipoproteína de alta densidad) (Figura 31). Las lipoproteínas, en función de su tamaño y composición de la cubierta, pueden mostrar semividas biológicas relativamente largas, en comparación con otro tipo de nanopartículas no lipoproteicas (Thaxton et al., 2016).

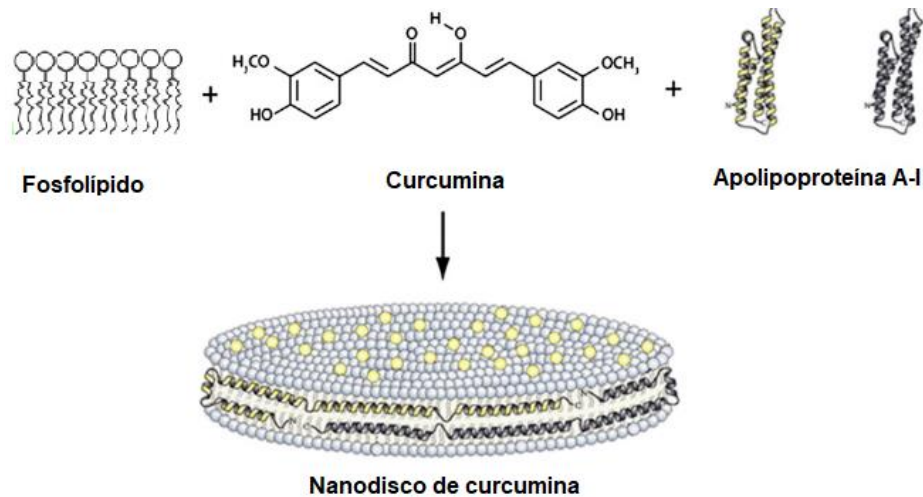


**Figura 31.** Clasificación y estructura de lipoproteínas (CH: Colesterol, CE: Colesterol éster, TG: Triglicéridos, PL: Fosfolípidos) (modificado de Thaxton et al., 2016).

Este tipo de nanopartículas adquieren gran interés debido a su biocompatibilidad, degradabilidad y no inmunogenicidad. Además de estas características, también han sido foco de investigación ya que son partículas endógenas, se acumulan de forma natural en varios sitios diana del organismo (como son macrófagos, receptores de LDL o receptor de barrido tipo BI), pueden ser direccionadas a otros sitios y pueden ser modificadas siguiendo diferentes estrategias (Chen et al., 2010). Por último, una gran ventaja que presentan es que son capaces de transportar sustancias hidrofóbicas, hidrofílicas y anfifílicas, lo que las convierte en sistemas de transporte de fármacos muy versátiles.

Entre todos los tipos de lipoproteínas que existen, las HDL se han propuesto como sistemas efectivos de administración de fármacos, y han demostrado ser terapias potencialmente efectivas. Partiendo de su estructura básica, se han formulado numerosos vehículos, entre ellos, nanodiscos, los cuales se han sintetizado mezclando apolipoproteínas (ApoA-I) recombinante con fosfolípidos en presencia de surfactante (Mo et al., 2016).

Aunque son pocos los estudios que emplean este tipo de sistemas nanoparticulares para el tratamiento de la osteoartritis, uno de ellos investigó la incorporación de curcumina con el objetivo de mejorar su solubilidad en agua (Figura 32). Los resultados de estos estudios determinaron que los nanodiscos no solo aumentaban la solubilidad del fármaco, sino que también potenciaron la actividad biológica de esta. De ahí que se propusieran como nanosistemas potencialmente efectivos y novedosos para vehicular la curcumina hacia tejidos o células diana (Ghosh et al., 2011; Hardin, 2020).



**Figura 32.** Diagrama de formulación de nanodiscos de curcumina (modificado de Ghosh et al., 2011).

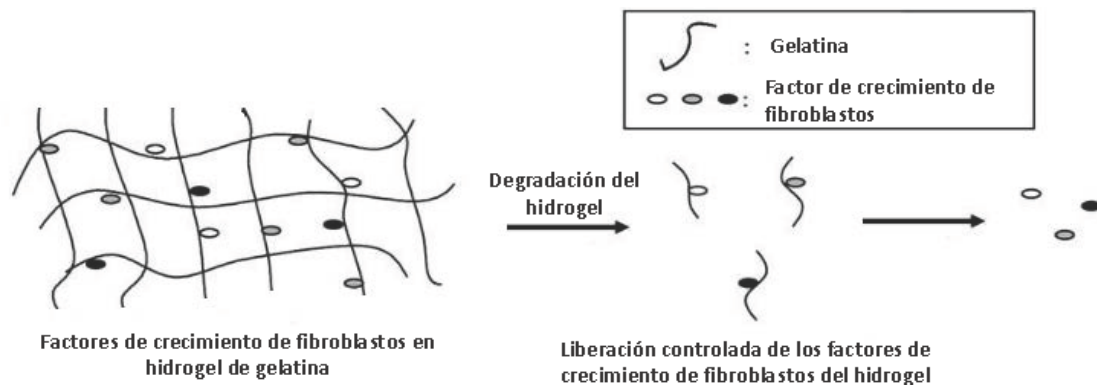
Otra estrategia en la que se emplearon las lipoproteínas fue en la administración de ARNip ya que gracias a su pequeño tamaño (1-100 nm) constituyen una herramienta muy eficaz para vectorizar ácidos nucleicos en terapia génica. El objetivo de llegar hasta el cartílago y silenciar el factor nuclear kappa (NF- $\kappa$ B) en la osteoartritis, el cual activa la diferenciación de osteoclastos y el mantenimiento de su función. De esta manera, el proceso de resorción ósea es inhibido. Diversos estudios han demostrado que las nanopartículas de HDL son muy eficaces a la hora de dirigir el ARNip a los condrocitos, atacando específicamente a un gen (Mo et al., 2016; González-Rodríguez et al., 2017). Cheng et. al. (2017) investigaron silenciar la expresión de esclerostina (SOST), la cual es una proteína secretada por los osteocitos que inhibe la diferenciación de los osteoblastos. Los resultados concluyeron que tras la administración de ARNip aumentó la densidad mineral ósea y la formación de hueso (Cheng et al., 2017).

#### **4.2.4. Hidrogeles de gelatina**

Los hidrogeles de gelatina son sistemas aptos para la liberación de fármacos debido a sus propiedades de biodegradabilidad y biocompatibilidad. Están formados por cadenas poliméricas hidrófilas unidas por puntos de entrecruzamiento, formando así una red tridimensional. Esta estructura permite que este tipo de material sea capaz de absorber grandes cantidades de agua sin que se disuelvan, lo que le confiere una gran estabilidad en el organismo (Zhao et al., 2013). Se trata de materiales muy versátiles ya que pueden estar formados por distintas combinaciones de materiales poliméricos, ya sean naturales o sintéticos. Entre ellos se encuentra la gelatina, la cual es una proteína natural obtenida por hidrólisis de colágeno que se caracteriza por ser biodegradable, biocompatible, de baja inmunogenicidad y bajo coste. Al ser empleada en la composición de hidrogeles permite imitar de forma más aproximada a la matriz extracelular de

tejidos blandos (Zhou et al., 2012). Por todo ello, ha habido un interés considerable en desarrollar hidrogeles de gelatina para la administración local de fármacos.

Uno de los fármacos estudiados para ser incorporado en los hidrogeles de gelatina fue el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF) (Figura 33). Se trata de uno de los mitógenos más potentes para los condrocitos, siendo muy eficaz en la regeneración de cartílago. Cuando una solución de bFGF se inyecta directamente, se metaboliza rápidamente y muestra acciones tanto anabólicas como catabólicas, en función de su concentración (Kang y Im, 2014) . Sin embargo, cuando se incorpora en microesferas de hidrogel de gelatina, la cantidad de bFGF presente en la articulación es significativamente mayor que cuando se administra en solución. La liberación del bFGF del hidrogel se produce cuando los enlaces iónicos que se forman entre ambos se rompen en el proceso de degradación de la gelatina, consiguiendo así una liberación sostenida de bFGF. De esta manera, se determinó que el bFGF contenido en la estructura gelificada de gelatina indujo efectos anabólicos en el cartílago y suprimió la progresión de la osteoartritis (Koh et al., 2020).



**Figura 33.** Representación esquemática de la liberación controlada de factor de crecimiento de fibroblastos del hidrogel de gelatina (modificado de Hokugo et al., 2005)

Por todo ello, el uso de estos sistemas basados en la formación de hidrogeles se postula como un método fácil de usar y relativamente no invasivo, considerándose un tratamiento prometedor para la osteoartritis.

## 5. CONCLUSIONES

1. En la actualidad, el empleo de la nanotecnología para el tratamiento de enfermedades óseas como la osteoartritis está muy extendido.
2. Muchos de los sistemas estudiados tienen doble función, ya que son capaces tanto de transportar fármacos como de actuar ellos mismos como tratamiento.

3. La gran variedad de sistemas nanoparticulares permite controlar aspectos biofarmacéuticos como la cantidad de carga permitida y el proceso de liberación del fármaco.
4. La administración de estos sistemas nanométricos aumenta el tiempo de permanencia del fármaco en el lugar objetivo, aumentando la biodisponibilidad y permitiendo la administración de dosis más pequeñas en comparación con otras vías.
5. La posibilidad de direccionar estas partículas para su acción directa en el hueso reduce los efectos adversos que podría provocar el fármaco si fuera administrado por otras vías.
6. Muchos de los tratamientos descritos no solo son capaces de tratar la sintomatología de la osteoartritis, sino que también son capaces actuar en la regeneración de los tejidos dañados durante el transcurso de la enfermedad.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Med Clin North Am* 2020;104:293–311. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>.
2. Agarwal R, Volkmer TM, Wang P, Lee LA, Wang Q, García AJ. Synthesis of self-assembled IL-1Ra-presenting nanoparticles for the treatment of osteoarthritis. *J Biomed Mater Res - Part A* 2016;104:595–9. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35601>.
3. Albrektsson T, Chrcanovic B, Jacobsson M, Wennerberg A. Osseointegration of implants – A biological and clinical overview. *JSM Dent Surg* 2017;2:1022.
4. Aliabadi HM, Lavasanifar A. Polymeric micelles for drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:139–62. <https://doi.org/10.1517/17425247.3.1.139>.
5. Alphanđery E. Biodistribution and targeting properties of iron oxide nanoparticles for treatments of cancer and iron anemia disease. *Nanotoxicology* 2019;0:1–24. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1572809>.
6. Argyo C, Weiss V, Bräuchle C, Bein T. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles as a universal platform for drug delivery. *Chem Mater* 2014;26:435–51. <https://doi.org/10.1021/cm402592t>.
7. Ayubi M, Karimi M, Abdpour S, Rostamizadeh K. Magnetic nanoparticles decorated with PEGylated curcumin as dual targeted drug delivery: synthesis , toxicity and biocompatibility study. *Mater Sci Eng C* 2019;104:109810. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109810>.
8. Babincová M, Leszczynska D, Sourivong P, Babinec P. Selective treatment of neoplastic cells using ferritin-mediated electromagnetic hyperthermia. *Med Hypotheses* 2000;54:177–9. <https://doi.org/10.1054/mehy.1999.0011>.
9. Baghdan E, Pinnapireddy SR, Strehlow B, Engelhardt KH, Schäfer J, Bakowsky U. Lipid coated chitosan-DNA nanoparticles for enhanced gene delivery. *Int J Pharm* 2018;535:473–9.



- <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.045>.
10. Bahrami B, Hojjat-Farsangi M, Mohammadi H, Anvari E, Ghalamfarsa G, Yousefi M, et al. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunol Lett* 2017;190:64–83. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.015>.
  11. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Kraus VB, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee , hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2019;27:1578–89. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
  12. Battaglia L, Gallarate M. Lipid nanoparticles: State of the art, new preparation methods and challenges in drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2012;9:497–508. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.673278>.
  13. Beik J, Khateri M, Khosravi Z, Kamrava SK, Kooranifar S, Ghaznavi H, et al. Gold nanoparticles in combinatorial cancer therapy strategies. *Coord Chem Rev* 2019;387:299–324. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.02.025>.
  14. Betre H, Liu W, Zalutsky MR, Chilkoti A, Kraus VB, Setton LA. A thermally responsive biopolymer for intra-articular drug delivery. *J Control Release* 2006;115:175–82. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2006.07.022>.
  15. Bose S, Tarafder S. Calcium phosphate ceramic systems in growth factor and drug delivery for bone tissue engineering: A review. *Acta Biomater* 2012;8:1401–21. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.11.017>.
  16. Boyce B, Li J, Xing L, Yao Z. Bone remodeling and the role of TRAF3 in osteoclastic bone resorption 2018;9:1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02263>.
  17. Boyce BF, Zuscik MJ, Xing L. *Biology of bone and cartilage allografts*. Second Edi. Elsevier Inc.; 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804182-6/00011-3>.
  18. Brendan F. Boyce, Michael J. Zuscik, Lianping Xing. *Biology of bone and cartilage*. En: Rajesh V. Thakker (editor). *Genetics of bone biology and skeletal disease*. Segunda Edición. Nueva York: Academic Press; 2017. pp. 173-195.
  19. Byers V, Morten K. Osteoarthritis: current molecular biomarkers and the way forward. *Calcif Tissue Int* 2020. <https://doi.org/10.1007/s00223-020-00701-7>.
  20. Cai Y, Pan H, Xu R, Hu Q, Li N, Tang R. Ultrasonic controlled morphology transformation of hollow calcium phosphate nanospheres: a smart and biocompatible drug release system. *Chem Mater* 2007;19:3081–3. <https://doi.org/10.1021/cm070298t>.
  21. Camarero-Espinosa S, Rothen-Rutishauser B, Foster EJ, Weder C. Articular cartilage: from formation to tissue engineering. *Biomater Sci* 2016;4:734–67. <https://doi.org/10.1039/c6bm00068a>.
  22. Cao L, Werkmeister JA, Wang J, Glattauer V, McLean KM, Liu C. Bone regeneration using

- photocrosslinked hydrogel incorporating rhBMP-2 loaded 2-N, 6-O-sulfated chitosan nanoparticles. *Biomaterials* 2014;35:2730–42. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.12.028>.
23. Castillo-Santaella T, Ortega-Oller I, Padiar-Molina M, Valle FO, Galindo-moreno P, Bel A, et al. Formulation, colloidal characterization and in vitro biological Effect of BMP-2 loaded PLGA nanoparticles for bone regeneration. *Pharmaceutics* 2019:1–18.
  24. Chakraborty S, Shukla D, Mishra B, Singh S. Lipid - An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability. *Eur J Pharm Biopharm* 2009;73:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.06.001>.
  25. Chappell AS, Desai D, Liu-seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee 2011:33–41.
  26. Chapurlat RD, Confavreux CB. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology 2016:1–12. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev410>.
  27. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res* 2017;5. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>.
  28. Chen W, Jarzyna PA, Van Tilborg GAF, Van Nguyen A, Cormode DP, Klink A, et al. RGD peptide functionalized and reconstituted high-density lipoprotein nanoparticles as a versatile and multimodal tumor targeting molecular imaging probe. *FASEB J* 2010;24:1689–99. <https://doi.org/10.1096/fj.09-139865>.
  29. Cheng H, Chawla A, Yang Y, Li Y, Zhang J, Jang HL, et al. Development of nanomaterials for bone-targeted drug delivery. *Drug Discov Today* 2017;22:1336–50. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.04.021>.
  30. Chipaux M, Laan KJ Van Der, Hemelaar SR, Hasani M. Nanodiamonds and their applications in cells 2018;1704263:1–25. <https://doi.org/10.1002/smll.201704263>.
  31. Choi C, Nam J, Nah J. Application of chitosan and chitosan derivatives as biomaterials. *J Ind Eng Chem* 2016;33:1–10.
  32. Christensen P, Henriksen M, Bartels EM, Leeds AR, Larsen TM, Gudbergsen H, et al. Long-term weight-loss maintenance in obese patients with knee osteoarthritis: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2017;106:755–63. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.158543>.
  33. Chu W, Huang Y, Yang C, Liao Y, Zhang X, Yan M, et al. Calcium phosphate nanoparticles functionalized with alendronate-conjugated polyethylene glycol (PEG) for the treatment of bone metastasis. *Int J Pharm* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.11.051>.
  34. Collins JA, Diekman BO, Loeser RF. Targeting aging for disease modification in osteoarthritis

2017. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000456>.
35. Coradini K, Lima FO, Oliveira CM, Chaves PS, Athayde ML, Carvalho LM, et al. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core nanocapsules improves their in vitro antioxidant effects. *Eur J Pharm Biopharm* 2014;88:178–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.04.009>.
  36. Croissant JG, Fatieiev Y, Almalik A, Khashab NM. Mesoporous silica and organosilica nanoparticles: physical chemistry, biosafety, delivery strategies, and biomedical applications. *Adv Healthc Mater* 2018;7:1–75. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700831>.
  37. Cunniffe GM, O'Brien FJ, Partap S, Levingstone TJ, Stanton KT, Dickson GR. The synthesis and characterization of nanophase hydroxyapatite using a novel dispersant-aided precipitation method. *J Biomed Mater Res - Part A* 2010;95:1142–9. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32931>.
  38. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release* 2012;161:505–22. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>.
  39. Dan Peer. *Handbook of harnessing biomaterials in nanomedicine: preparation, toxicity and applications*. 1<sup>a</sup> ed. Boca Ratón. Pan Stanford Publishing. 2012.
  40. Daraee H, Etemadi A, Kouhi M, Alimirzalu S, Akbarzadeh A. Application of liposomes in medicine and drug delivery. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol* 2016;44:381–91. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.953633>.
  41. Delgado-calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.007>.
  42. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain 2016;30341. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.1464>.
  43. Dwivedi P, Nayak V, Kowshik M. Role of gold nanoparticles as drug delivery vehicles for chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis 2015. <https://doi.org/10.1002/btpr.2147>.
  44. El-Fiqi A, Kim TH, Kim M, Eltohamy M, Won JE, Lee EJ, et al. Capacity of mesoporous bioactive glass nanoparticles to deliver therapeutic molecules. *Nanoscale* 2012;4:7475–88. <https://doi.org/10.1039/c2nr31775c>.
  45. Eliaz N, Metoki N. Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. *Materials* 2017;33:2-104 <https://doi.org/10.3390/ma10040334>.
  46. Elkhidir Y, Lai R, Feng Z. The impact of photofunctionalized gold nanoparticles on osseointegration. *Heliyon* 2018:e00662. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00662>.

47. Elron-Gross I, Glucksam Y, Biton IE, Margalit R. A novel Diclofenac-carrier for local treatment of osteoarthritis applying live-animal MRI. *J Control Release* 2009;135:65–70. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.12.005>.
48. Espinosa R, Pérez E. Existen los fármacos modificadores en la osteoarthritis. *Reumatol Clínica*. 2007;3;3;39-43
49. Eun-Kyung L, Joo Oak K, Hui-suk Y, Jinyoung J, Bong Hyun C. Smart nanoprobe for the detection of alkaline phosphatase activity during osteoblast differentiation 2015. <https://doi.org/10.1039/C4CC09620G>.
50. Fowler DA, Larsson HCE. The tissues and regulatory pattern of limb chondrogenesis. *Dev Biol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2020.04.009>.
51. Ge Z, Hu Y, Heng BC, Yang Z, Ouyang H, Lee EH, et al. Osteoarthritis and therapy. *Arthritis Care Res* 2006;55:493–500. <https://doi.org/10.1002/art.21994>.
52. Geilich BM, Gelfat I, Sridhar S, Ven AL Van De, Thomas J. Superparamagnetic iron oxide-encapsulating polymersome nanocarriers for biofilm eradication. *Biomaterials* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.12.011>.
53. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:226–42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2006.01.018>.
54. Geszke-Moritz M, Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: composition, properties and therapeutic strategies. *Mater Sci Eng C* 2016;68:982–94. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.05.119>.
55. Ghosh M, Singh ATK, Xu W, Sulchek T, Gordon LI, Ryan RO. Curcumin nanodisks: formulation and characterization. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2011;7:162–7. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2010.08.002>.
56. Ghosh P, Han G, De M, Kim CK, Rotello VM. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1307–15. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.016>.
57. Gittens RA, McLachlan T, Olivares-Navarrete R, Cai Y, Berner S, Tannenbaum R, et al. The effects of combined micron-/submicron-scale surface roughness and nanoscale features on cell proliferation and differentiation. *Biomaterials* 2011;32:3395–403. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.029>.
58. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386:376–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60802-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60802-3).
59. Gon D, Ena R, Hyun K, Kang E, Park K, Hoon S. Combinatorial nanodiamond in pharmaceutical and biomedical applications. *Int J Pharm* 2016;514:41–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.06.004>.
60. González-Rodríguez ML, Fernández-Romero AM, Rabasco AM. Towards the antioxidant

- therapy in Osteoarthritis: Contribution of nanotechnology. *J Drug Deliv Sci Technol* 2017;42:94–106. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.04.032>.
61. González-Rodríguez ML, Rabasco AM. Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opin Drug Deliv* 2011;8:857–71. <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.574610>.
  62. Grässel S, Aszódi A. Pathogenesis of osteoarthritis in general. Springer International Publishing Switzerland; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-45803-8>.
  63. Grijalvo S, Mayr J, Eritja R, Díaz DD. Biomaterials science for biomedical applications: a marriage of convenience 2016:555–74. <https://doi.org/10.1039/c5bm00481k>.
  64. Growth B. Bone growth, modeling and remodeling 2019:85–100. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813259-3.00005-1>.
  65. Gu W, Wu C, Chen J, Xiao Y. Nanotechnology in the targeted drug delivery for bone diseases and bone regeneration. *Int J Nanomedicine* 2013;8:2305–17. <https://doi.org/10.2147/IJN.S44393>.
  66. Gu Y, Chen J, Meng Z, Ge W, Bian Y, Cheng S, et al. Research progress on osteoarthritis treatment mechanisms. *Biomed Pharmacother* 2017;93:1246–52. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.034>.
  67. Hao F, Li Y, Zhu J, Sun J, Marshall B, Lee RJ, et al. Polyethylenimine-based formulations for delivery of oligonucleotides 2019:2264–84. <https://doi.org/10.2174/0929867325666181031094759>.
  68. Hardin NZ. Synthesis and characterization of polymers, and development of polymer based lipid-nanodiscs. University of Michigan, 2020.
  69. Hasegawa U, Moriyama M, Uyama H, Van Der Vlies AJ. Catechol-bearing block copolymer micelles: structural characterization and antioxidant activity. *Polymer (Guildf)* 2015;66:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.03.080>.
  70. He H, Lu Y, Qi J, Zhu Q, Chen Z, Wu W. Adapting liposomes for oral drug delivery. *Acta Pharm Sin B* 2019;9:36–48. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.06.005>.
  71. Hedayatnasab Z, Abnisa F, Mohd W, Wan A. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nano fluid hyperthermia application. *Mater Des* 2017;123:174–96. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2017.03.036>.
  72. Henriksen K, Neutzsky-wulff A V, Bonewald LF, Karsdal MA. Local communication on and within bone controls bone remodeling. *Bone* 2009;44:1026–33. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.03.671>.
  73. Heo DN, Ko WK, Moon HJ, Kim HJ, Lee SJ, Lee JB, et al. Inhibition of osteoclast differentiation by gold nanoparticles functionalized with cyclodextrin curcumin complexes. *ACS Nano*

- 2014;8:12049–62. <https://doi.org/10.1021/nn504329u>.
74. Hoang Thi TT, Cao V Du, Nguyen TNQ, Hoang DT, Ngo VC, Nguyen DH. Functionalized mesoporous silica nanoparticles and biomedical applications. *Mater Sci Eng C* 2019;99:631–56. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.129>.
75. Hokugo A, Ozeki M, Kawakami O, Sugimoto K, Mushimoto K, Morita S, et al. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by biodegradable gelatin hydrogel 2005;11;1224-1233
76. Hu YC. (2014) Gene Therapy for Bone Tissue Engineering. In: Gene Therapy for Cartilage and Bone Tissue Engineering. SpringerBriefs in Bioengineering. Springer, Berlin, Heidelberg
77. Huang M, Fong C, Khor E, Lim L. Transfection efficiency of chitosan vectors : Effect of polymer molecular weight and degree of deacetylation. *Gene delivery* 2005;106:391–406. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.05.004>.
78. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745–59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30417-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9).
79. Infante A, Rodríguez CI. Osteogenesis and aging : lessons from mesenchymal stem cells. *BMC* 2018;2:1–7.
80. Iqbal J, Yuen T, Kim S, Zaidi M. Opening windows for bone remodeling through a SLIT. *The Journal of Clinical Investigation* 2018;128:1255–7. <https://doi.org/10.1172/JCI120325>. Commentary
81. Jain A, Mishra SK, Vuddanda PR, Singh SK, Singh R, Singh S. Targeting of diacerein loaded lipid nanoparticles to intra-articular cartilage using chondroitin sulfate as homing carrier for treatment of osteoarthritis in rats. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2014;10:e1031–40. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.01.008>.
82. Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: an advanced mode of drug delivery system. *Biotechnology* 2015;5:123–7. <https://doi.org/10.1007/s13205-014-0214-0>.
83. Jeengar MK, Rompicharla SVK, Shrivastava S, Chella N, Shastri NR, Naidu VGM, et al. Emu oil based nano-emulgel for topical delivery of curcumin. *Int J Pharm* 2016;506:222–36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.052>.
84. Jeong J, Kim JH, Shim JH, Hwang NS, Heo CY. Bioactive calcium phosphate materials and applications in bone regeneration. *Biomaterials Research* 2019;5;1–11. <https://doi.org/10.1186/s40824-018-0149-3>
85. Kakkar V, Singh S, Singla D, Kaur IP. Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin. *Molecular Nutrition and Food Research* 2011;55:495–503. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000310>.
86. Kammari R, Das SK. Nanoparticulate systems for therapeutic and diagnostic applications .

- Solid Lipid Nanoparticle 2017;7;34-76.
87. Kang C, Jung E, Hyeon H, Seon S, Lee D. Acid-activatable polymeric curcumin nanoparticles as therapeutic agents for osteoarthritis. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2019;102104. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102104>.
  88. Kang ML, Im G Il. Drug delivery systems for intra-articular treatment of osteoarthritis. *Expert Opin Drug Deliv* 2014;11:269–82. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.867325>.
  89. Karacivi M, Sumer Bolu B, Sanyal R. Targeting to the bone: Alendronate-directed combretastatin A-4 bearing antiangiogenic polymer-drug conjugates. *Mol Pharm* 2017;14:1373–83. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b01173>.
  90. Karsnty G. Transcriptional control of osteoblast differentiation and function 2020:163–76. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814841-9.00007-5>.
  91. Khoobchandani M, Katti KK, Karikachery AR, Thipe VC, Bloebaum PLR, Katti K V. Targeted phytochemical-conjugated gold nanoparticles in cancer treatment. Springer International Publishing; 2019. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-92399-4>.
  92. Kim MH, Na HK, Kim YK, Ryoo SR, Cho HS, Lee KE, et al. Facile synthesis of monodispersed mesoporous silica nanoparticles with ultralarge pores and their application in gene delivery. *ACS Nano* 2011;5:3568–76. <https://doi.org/10.1021/nn103130q>.
  93. Kim TH, Singh RK, Kang MS, Kim JH, Kim HW. Inhibition of osteoclastogenesis through siRNA delivery with tunable mesoporous bioactive nanocarriers. *Acta Biomater* 2016;29:352–64. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.09.035>.
  94. Koh RH, Jin Y, Kim J, Hwang NS. Inflammation-modulating hydrogels for osteoarthritis cartilage tissue engineering 2020:1–17. <https://doi.org/10.3390/cells9020419>.
  95. Kok-Yong C. The spice for joint inflammation : anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis 2016:3029–42.
  96. Kou L, Xiao S, Sun R, Bao S, Yao Q, Chen R. Biomaterial-engineered intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy. *Drug Deliv* 2019;26:870–85. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1660434>.
  97. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis . *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19:515-542. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.08.019>.
  98. Kraus VB, Collins JE, Charles HC, Pieper CF, Whitley L, Losina E, et al. Predictive validity of radiographic trabecular bone texture in knee osteoarthritis 2018 0–3. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>.
  99. Kraus VB, Hsueh MF. Biomarkers and osteoarthritis. Third Edit. Elsevier Inc.; 2019:429-444; <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801496-7.00022-8>.

100. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2010;75:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2009.09.001>.
101. Larsson S, Fazzalari NL. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:291–7. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1558-8>.
102. Layek B, Singh J. Chitosan for DNA and gene therapy. vol. 2. Woodhead Publishing 2017;2:1-30 <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100228-5.00008-0>.
103. Lee D, Heo DN, Kim HJ, Ko WK, Lee SJ, Heo M, et al. Inhibition of osteoclast differentiation and bone resorption by bisphosphonate-conjugated gold nanoparticles. *Sci Rep*. 2016;6:1–11. <https://doi.org/10.1038/srep27336>.
104. Levingstone TJ, Herbaj S, Dunne NJ. Calcium Phosphate Nanoparticles for Therapeutic Applications in Bone Regeneration. *Nanomaterials*. 2019:1–22.
105. Li S, Wei C, Lv Y. Preparation and application of magnetic responsive materials in bone tissue engineering 2020:428–40. <https://doi.org/10.2174/1574888X15666200101122505>.
106. Lin Z, Wu J, Zhao Y, Wong H, Chu P. Fabrication and biocompatibility of monodisperse PLGA/MgO-alginate core-shell microspheres via microfluidic capillary device for in-situ bone regeneration. 28th Eur. Conf. Biomater., Athens, Greece: 2017.
107. Lingayat VJ, Zarekar NS, Shendge RS. Solid lipid nanoparticles : A Review. *Nanoscience and Nanotechnology Research*. 2017;4:67–72. <https://doi.org/10.12691/nnr-4-2-5>.
108. Liu P, Gu L, Ren L, Chen J, Li T, Wang X, et al. Intra-articular injection of etoricoxib-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric nanoparticles attenuates osteoarthritis progression. *American Journal of Translation Research*. 2019;11:6775–89.
109. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Publ Gr* 2016;12:412–20. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.65>.
110. Lombardo D, Kiselev MA, Caccamo MT. Smart Nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine. *J Nanomater* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3702518>.
111. Madry H, Cucchiari M. Gene therapy for human osteoarthritis: Principles and clinical translation. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:331–46. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1124084>.
112. Manzano M, Vallet-Regí M. Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery. *Adv Funct Mater* 2020;30:3–5. <https://doi.org/10.1002/adfm.201902634>.
113. Mao S, Sun W, Kissel T. Chitosan-based formulations for delivery of DNA and siRNA . *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:12–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.08.004>.
114. Martel Estrada A. Recent progress in biomedical applications of nanodiamonds.



- Nanoscience and Nanotechnology 2018, 8(1): 11-24.  
<https://doi.org/10.5923/j.nn.20180801.03>.
115. Martins C, Sousa F, Araújo F, Sarmento B. Functionalizing PLGA and PLGA derivatives for drug delivery and tissue regeneration applications. *Advanced Healthcare Materials* 2018;17:1–24. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701035>.
  116. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoblast role in osteoarthritis pathogenesis. *J Cell Physiol* 2017;232:2957–63. <https://doi.org/10.1002/jcp.25969>.
  117. Masood F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. *Mater Sci Eng C* 2016;60:569–78. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.067>.
  118. Mendoza-castaño S, Noa-puig M, Valle-clara RMM. Osteoarthritis. *Fisiopatología y tratamiento*. *CENIC Ciencias Biológicas* 2011;42:81-88
  119. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: The IDEA randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2013;310:1263–73. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.277669>.
  120. Meyer DE, Chilkoti A. Purification of recombinant proteins by fusion with thermally-responsive polypeptides. *Nat Biotechnol* 1999;17:1112–5. <https://doi.org/10.1038/15100>.
  121. Mir M, Ahmed N, Rehman A. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2017;32:43-54 <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.07.038>.
  122. Mitragotri S, Stayton P, Editors G. *Organic nanoparticles for drug delivery and imaging*. Cambridge 2015:219–23. <https://doi.org/10.1557/mrs.2014.11>.
  123. Miyata K, Christie RJ, Kataoka K. Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *React Funct Polym* 2011;71:227–34. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2010.10.009>.
  124. Mo ZC, Ren K, Liu X, Tang ZL, Yi GH. A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;106:132–47. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.030>.
  125. Moradiya MA, Ladani A, Ladani J, Raiyani C, Markna JH. New Way to Treat Cancer : Magnetic Nanoparticle based Hyperthermia. *JCSE*, 2(1): 58-60
  126. Nunes-Pereira J, Silva AR, Ribeiro C, Carabineiro SAC, Buijnsters JG. Nanodiamonds/poly(vinylidene fluoride) composites for tissue engineering applications. *Compos Part B* 2017;43:43-76 <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2016.12.014>.
  127. Olton D, Li J, Wilson ME, Rogers T, Close J, Huang L, et al. Nanostructured calcium phosphates (NanoCaPs) for non-viral gene delivery: Influence of the synthesis parameters on transfection efficiency. *Biomaterials* 2007;28:1267–79. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.10.026>.

128. Osteoarthritis Research Society International. Investigación [en línea]. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.oarsi.org/>
129. Pacelli S, Paolicelli P, Moretti G, Petralito S, Giacomo D, Vitalone A, et al. Gellan gum methacrylate and Iaponite as an innovative nanocomposite hydrogel for biomedical applications. *Eur Polym J* 2016;43:54-65 <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2016.02.007>.
130. Pandey AP, Sawant KK. Polyethylenimine : A versatile , multifunctional non-viral vector for nucleic acid delivery. *Mater Sci Eng C* 2016;68:904-18. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.07.066>.
131. Paul W, Sharma CP. Inorganic nanoparticles for targeted drug delivery. Elsevier Ltd; 2020;25:333-373. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102680-9.00013-5>.
132. Peña Alvarez M, Mayorga Burrezo P, Iwamoto T, Qiu L, Kertesz M, Taravillo M, et al. Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Faraday Discuss* 2014;4:1166-9. <https://doi.org/10.1039/b000000x>.
133. Popat KC, Eltgroth M, LaTempa TJ, Grimes CA, Desai TA. Titania nanotubes: A novel platform for drug-eluting coatings for medical implants. *Small* 2007;3:1878-81. <https://doi.org/10.1002/sml.200700412>.
134. Portal-Núñez S, Esbrit P, Alcaraz MJ, Largo R. Oxidative stress, autophagy, epigenetic changes and regulation by miRNAs as potential therapeutic targets in osteoarthritis. *Biochem Pharmacol* 2016;108:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.12.012>.
135. Posadowska U, Parizek M, Filova E, Wlodarczyk-Biegun M, Kamperman M, Bacakova L, et al. Injectable nanoparticle-loaded hydrogel system for local delivery of sodium alendronate. *Int J Pharm* 2015;485:31-40. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.003>.
136. Rego-Pérez I, Durán-Sotuela A, Ramos-Louro P, Blanco FJ. Mitochondrial genetics and epigenetics in osteoarthritis. *Front Genet* 2020;10:1-9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01335>.
137. Righeschi C, Bergonzi MC, Isacchi B, Bazzicalupi C, Gratteri P, Bilia AR. Enhanced curcumin permeability by SLN formulation: The PAMPA approach. *LWT - Food Sci Technol* 2016;66:475-83. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.11.008>.
138. Robinson J, Cukrowski I, Marques HM. Modelling the interaction of several bisphosphonates with hydroxyapatite using the generalised AMBER force field. *J Mol Struct* 2006;825:134-42. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2006.04.032>.
139. Roy P, Berger S, Schmuki P. TiO<sub>2</sub> nanotubes: Synthesis and applications. *Angew Chemie - Int Ed* 2011;50:2904-39. <https://doi.org/10.1002/anie.201001374>.
140. Ryu TK, Kang RH, Jeong KY, Jun DR, Koh JM, Kim D, et al. Bone-targeted delivery of nanodiamond-based drug carriers conjugated with alendronate for potential osteoporosis

- treatment. *J Control Release* 2016;232:152–60. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.04.025>.
141. Saadat E, Shakor N, Gholami M, Dorkoosh FA. Hyaluronic acid based micelle for articular delivery of triamcinolone , preparation , in vitro and in vivo evaluation. *Int J Pharm* 2015;489:218–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.001>.
  142. Sari TP, Mann B, Kumar R, Singh RRB, Sharma R, Bhardwaj M, et al. Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocoll* 2015;43:540–6. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2014.07.011>.
  143. Schirrmann R, Wey K, Lang S, Epple M, Brandau S, Hansen S. Transfection of DNA in inner ear cells using functionalized calcium phosphate nanoparticles 2019:45147.
  144. Seetharaman G, Kallar AR, Vijayan VM, Muthu J, Selvam S. Design, preparation and characterization of pH-responsive prodrug micelles with hydrolyzable anhydride linkages for controlled drug delivery. *J Colloid Interface Sci* 2017;492:61–72. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2016.12.070>.
  145. Shao N, Guo J, Guan Y, Zhang H, Li X, Chen X, et al. Development of Organic/Inorganic Compatible and Sustainably Bioactive Composites for Effective Bone Regeneration. *Biomacromolecules* 2018;19:3637–48. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00707>.
  146. Sharma S, Parmar A, Kori S, Sandhir R. PLGA-based nanoparticles: a new paradigm in biomedical applications. *Trends in Analytical Chemistry* 2015;24:1-27 <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.06.014>.
  147. Shen X, Ma P, Hu Y, Xu G, Xu K, Chen W, et al. Alendronate-loaded hydroxyapatite-TiO<sub>2</sub> nanotubes for improved bone formation in osteoporotic rabbits. *J Mater Chem B* 2016;4:1423–36. <https://doi.org/10.1039/c5tb01956g>.
  148. Shuai C, Li Y, Wang G, Yang W, Peng S, Feng P. Surface modification of nanodiamond: Toward the dispersion of reinforced phase in poly-L-lactic acid scaffolds. *Int J Biol Macromol* 2019;126:1116–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.004>.
  149. Sies H, Cerndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017;86:715-748 *Annu. Rev. Biochem.* 2017. 86:715–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
  150. Sokolova V, Rojas-Sánchez L, Bialas N, Schulze N, Epple M. Calcium phosphate nanoparticle-mediated transfection in 2D and 3D mono- and co-culture cell models. *Acta Biomater* 2018;54:34-65 <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.051>.
  151. Solomon SD, McMurray JJ., Pfeffer MA. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention: Commentary. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1331-1335

152. Subramanian M, Miaskowski A, Iain S, Jenson J, Jon L. Remote manipulation of magnetic nanoparticles using magnetic field gradient to promote cancer cell death. *Appl Phys A* 2019;56:325-365. <https://doi.org/10.1007/s00339-019-2510-3>.
153. Sun Y, Zhang G, Liu Q, Liu X. Chondroitin sulfate from sturgeon bone ameliorates pain of osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate in rats. *Biol Macromol* 2018;54:453-487. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.124>.
154. Taghavi S, Ramezani M, Alibolandi M, Abnous K, Mohammad S. Chitosan-modified PLGA nanoparticles tagged with 5TR1 aptamer for in vivo tumor-targeted drug delivery 2017;400:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.008>.
155. Tagne JB, Kakumanu S, Nicolosi RJ. Nanoemulsion preparations of the anticancer drug dacarbazine significantly increase its efficacy in a xenograft mouse melanoma model. *Mol Pharm* 2008;5:1055–63. <https://doi.org/10.1021/mp8000556>.
156. Tan M, Yang Z, Yao N, Liu Y. Study on Application and Synthesis of Polypeptide Drug Carrier 2019;9:32–9. <https://doi.org/10.12677/nat.2019.91004>.
157. Tang F, Li L, Chen D. Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery. *Adv Mater* 2012;24:1504–34. <https://doi.org/10.1002/adma.201104763>.
158. Tekumo T, Venegas Sáenz JR, Takada Y, Takahashi M, Rotan O, Sokolova V, et al. Gene transfection of human mesenchymal stem cells with a nano-hydroxyapatite–collagen scaffold containing DNA-functionalized calcium phosphate nanoparticles. *Genes to Cells* 2016;43:1–14. <https://doi.org/10.1111/gtc.12374>.
159. Thanh N. Colloidal gold nanoparticles: a novel nanoparticle platform for developing multifunctional tumor-targeted drug delivery vectors. *CRC Press* 2012;54:243–276. <https://doi.org/10.1002/ddr>.
160. Thaxton CS, Rink JS, Naha PC, Cormode DP. Lipoproteins and lipoprotein mimetics for imaging and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2016;106:116–31. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.020>.
161. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular Matrix Structure Achilles. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;38:342-364. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>.
162. Ther R, Fayet M, Hagen M. Topical diclofenac, an efficacious treatment for osteoarthritis : A Narrative Review. *Reumatol Ther* 2020;23:1-21 <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00196-6>.
163. Torres López CY, Pérez Bueno JJ, Zamudio Torres I, Mendoza-López ML, Urbina Álvarez JE, Hurtado Macías A. Electrophoretical deposition of nanotube TiO<sub>2</sub> conglomerates detached during Ti anodizing used for decomposing methyl orange in water. *Handb Res*

- Divers Appl Nanotechnol Biomed Chem Eng. 2014;32:477–95. <https://doi.org/10.4018/978-1-4666-6363-3.ch022>.
164. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Mc H, Ga W. Acetaminophen for osteoarthritis. *TheCochrane Library* 2009;1:1-39
  165. Urry DW. Physical chemistry of biological free energy transduction as demonstrated by elastic protein-based polymers. *J Phys Chem B* 1997;101:11007–28. <https://doi.org/10.1021/jp972167t>.
  166. Vallet-Regi M, Rámila A, Del Real RP, Pérez-Pariente J. A new property of MCM-41: Drug delivery system. *Chem Mater* 2001;13:308–11. <https://doi.org/10.1021/cm0011559>.
  167. Vert M, Mauduit J, Li S. Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity. *Biomaterials* 1994;15:1209–13. [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(94\)90271-2](https://doi.org/10.1016/0142-9612(94)90271-2).
  168. Wan Kim S, Lu Y, Williams EA, Lai F, Yeon Lee J, Enishi T. Sclerostin antibody administration converts bone lining cells into active osteoblasts 2017;14:1–32. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3038>.
  169. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthr Cartil* 2017;32:43-65 <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.12.025>.
  170. Wang S, Qin J, Zhang T, Xia C, Wang S. Intra-articular injection of kartogenin-incorporated thermogel enhancing osteoarthritis treatment. *Frontiers in Chemistry* 2019;7:1–8. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00677>.
  171. Wang Y, Rajalakshmanan E, Wang C, Chen C. PLGA-linked alendronate enhances bone repair in diaphysis defect model. *J Tissue Eng Regen Med* 2016;3:1-10 <https://doi.org/10.1002/term>.
  172. Wang Y, Zhao Q, Han N, Bai L, Li J, Liu J, et al. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med* 2015;11:313–27. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.09.014>.
  173. Wang ZY, Shi SY, Li SJ. Efficacy and safety of duloxetine on osteoarthritis knee pain : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 2016:1373–85.
  174. Watermann A, Brieger J. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery vehicles in cancer. *Nanomaterials* 2017;7:32-45. <https://doi.org/10.3390/nano7070189>.
  175. Watt FE. Osteoarthritis biomarkers. *Osteoarthr Cartil* 2018;26:312–8. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.016>.
  176. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid Hormone for Bone Regeneration. *Journal of Orthopaedic Research* 2018;24:32-54 <https://doi.org/10.1002/jor.24075>.

177. World Health Organization. Osteoarthritis [en línea]. [Consultado en Mayo 2020].  
 Disponible en <https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
178. Wu C, Chang J. Mesoporous bioactive glasses: Structure characteristics, drug/growth factor delivery and bone regeneration application. *Interface Focus* 2012;2:292–306. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2011.0121>.
179. Xia Y, Chen H, Zhang F, Wang L, Chen B, Reynolds MA, et al. Injectable calcium phosphate scaffold with iron oxide nanoparticles to enhance osteogenesis via dental pulp stem cells. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol* 2018;1:1–11. <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1428813>.
180. Yamato TP, Deveza LA, Maher CG. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Br J Sports Med* 2016;50:1013–4. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096104>.
181. Yang L, Webster TJ. Nanotechnology controlled drug delivery for treating bone diseases 2009;2:851–64.
182. Yeh CC, Su YH, Lin YJ, Chen PJ, Shi CS, Chen CN, et al. Evaluation of the protective effects of curcuminoid (Curcumin and bisdemethoxycurcumin)-loaded liposomes against bone turnover in a cell-based model of osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:2285–300. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S78277>.
183. Yen K, Chen I, Lin F. Preparation of Calcium Phosphate nanoparticles as non-viral vector for gene delivery system 2017;29:1–8. <https://doi.org/10.4015/S1016237217500272>.
184. Yi C, Liu D, Fong C-C, Zhang J, Yang M. Gold Nanoparticles Promote Osteogenic. *ACS Nano* 2010;4:6439–48.
185. Yoncheva K, Kamenova K, Perperieva T, Hadjimitova V, Kondeva-burdina M, Tzankova V, et al. Cationic triblock copolymer micelles enhance antioxidant activity , intracellular uptake and cytotoxicity of curcumin. *Int J Pharm* 2016;32:43-65 <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.057>.
186. Yu SP, Hunter DJ. Intra-articular therapies for osteoarthritis 2016;12:60-66. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1232396>.
187. Zhang K, Zhao Q, Qin S, Fu Y, Lui R, Zhi J, et al. Nanodiamonds Conjugated Upconversion Nanoparticles for Bio-Imaging and Drug Delivery. *J Colloid Interface Sci* 2018;3:453-467 <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.11.028>.
188. Zhang Q, Mochalin VN, Neitzel I, Knoke IY, Han J, Klug CA, et al. Fluorescent PLLA-nanodiamond composites for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2011;32:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.08.090>.
189. Zhao B. TNF and bone remodeling 2017;2:1-24 <https://doi.org/10.1007/s11914-017-0358-z>.

190. Zhao L, Zhang K, Bu W, Xu X, Jin H, Chang B, et al. Effective delivery of bone morphogenetic protein 2 gene using chitosan-polyethylenimine nanoparticle to promote bone formation. *RSC Adv* 2016;6:34–49. <https://doi.org/10.1039/c5ra24891d>.
191. Zhao W, Jin X, Cong Y, Liu Y, Fu J. Degradable natural polymer hydrogels for articular cartilage tissue engineering. *J Chem Technol Biotechnol* 2013;88:327–339. <https://doi.org/10.1002/jctb.3970>.
192. Zhong L, Huang X, Karperien M, Post JN. The regulatory role of signaling crosstalk in hypertrophy of MSCs and human articular chondrocytes. *Int J Mol Sci* 2015;16:19–37. <https://doi.org/10.3390/ijms160819225>.
193. Zhou Y, Quan G, Wu Q, Zhang X, Niu B, Wu B, et al. Mesoporous silica nanoparticles for drug and gene delivery. *Acta Pharm Sin B* 2018;8:165–177. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.01.007>.
194. Zhou Z, Yang Z, Kong L, Liu L, Liu Q, Zhao Y, et al. Preparation and characterization of hyaluronic acid hydrogel blends with gelatin. *J Macromol Sci Part B Phys* 2012;51:392–400. <https://doi.org/10.1080/00222348.2012.676355>.
195. Ziarani GM, Malmir M, Lashgari N, Badiei A. The role of hollow magnetic nanoparticles in drug delivery 2019;34:94–106. <https://doi.org/10.1039/c9ra01589b>.